

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1930-1931. — N° 132

LES DYSKÉRATINISATIONS ÉPITHÉLIOMATEUSES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 18 Février 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jean ROUSSET

Ancien Interne des Hôpitaux.

Préparateur de Parasitologie à la Faculté.

Licencié ès-sciences.

Né à Montrond-les-Bains (Loire), le 1^{er} mars 1899.



MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, Boulevard Saint-Germain, PARIS VI^e

1931

LES DYSKÉRATINISATIONS ÉPITHÉLIOMATEUSES

LES DYSKÉRATINISATIONS ÉPITHÉLIOMATEUSES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 18 Février 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jean ROUSSET

Ancien Interne des Hôpitaux.

Préparateur de Parasitologie à la Faculté.

Licencié ès-sciences.

Né à Montrond-les-Bains (Loire), le 1^{er} mars 1899.



MASSON & C^{ie}, EDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, Boulevard Saint-Germain, PARIS VI^e

1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LÉPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrie	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LÉPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, radiologie et physiothérapie	GAYET
Chimie biologique et médicale	NOVÉ-JOSSERAND
Chimie organique et toxicologique	CLUZET
Matière médicale et botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie externe	DOYON
Pathologie et thérapeutiques générales	FROMENT
Anatomie pathologique	VALLAS
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	ETIENNE MARTIN
Pharmacie	COURMONT (P.)
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique et gynécologie	M. CONDAMIN
---	-------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THÉVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM. NOGIER	MM. CHALIER (Joseph)	MM. MARTIN (Joseph)	MM. CHAMBON
ROCHAIX	NOEL	ROCHET (Pb.)	CIBERT
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
MAZEL	DUFOURT	GATÉ	GUILLEMINET
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU ch.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le P^e NICOLAS Président ;

ASSESSEURS : MM. GUIART, FAVRE, GATÉ

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

*Elle seule peut mesurer l'étendue
de la dette de reconnaissance que
j'ai contractée à son égard.*

AUTRES PUBLICATIONS

1. Description anatomique des nerfs des muscles du voile du palais. *Bulletins et mémoires de la Société anatomique de Paris*, juin 1922, p. 225.
2. Note sur la disposition anatomique du rameau sensitif du conduit auditif externe et du rameau auriculaire postérieur du facial (en collaboration avec M. le Prof. agrégé Hovelacque). *Bulletins et mémoires de la Société anatomique de Paris*, juillet 1922, p. 318.
3. Anomalies du ganglion sphéno-palatin, du ganglion otique et du nerf du péristaphylin externe. *Bulletins et mémoires de la Société anatomique de Paris*, juillet 1922, p. 333.
4. L'uretère forcé (en collaboration avec M. le Prof. Gayet). *Journal d'Urologie*, tome XVII, février 1924, p. 97 à 133.
5. Hernie tubo-ovarienne avec quadruple torsion du pédicule chez un nourrisson de trois mois (en collaboration avec M. le Prof. agrégé Dunet). *Lyon Médical*, 1925, 19 avril, t. I, p. 491.
6. Un cas de tuberculose pulmonaire avancé traité par le thio-sulfate d'or et de sodium (en collaboration avec MM. Garin et Imbert). *Lyon Médical*, 1926, n° 15, 11 avril, p. 433.
7. Un nouveau cas de tuberculose pulmonaire évolutive traité par le thiosulfate d'or et de sodium (en collaboration avec M. Garin et Imbert). *Lyon Médical*, 1926, n° 19, 9 mai, p. 548.
8. Traitement de la toux émétisante des tuberculeux pulmonaires par les poudres sternutatoires (en collaboration avec MM. Garin et Imbert). *Lyon Médical*, 1926, n° 19, 9 mai, p. 550.

9. Accidents sériques après ingestion de sérum normal de cheval (en collaboration avec MM. Garin et Imbert). *Lyon Médical*, 1926, 30 mai, p. 635.
10. Un cas de processus pneumonique aigu tuberculeux suivi de résolution (en collaboration avec MM. Garin et Imbert). *Lyon Médical*, 1926, juillet, p. 38.
11. Péricardite tuberculeuse avec gros cœur primitif. Tubercules du foie avec intégrité de la rate (en collaboration avec M. H. Gardère). *Lyon Médical*, 1^{er} janvier 1928, p. 13.
12. Le tétanos puerpéral (en collaboration avec M. le Prof. agrégé J. Chalier). *Progrès Médical*, n° 14, 7 avril 1928, p. 565.
13. La réaction de Bordet-Wassermann dans le sang du cordon ombilical (en collaboration avec M. le Prof. agrégé Trillat). *Gynécologie et Obstétrique*, 1928, n° 4, p. 264 à 282.
14. Stomatite ulcéro-membraneuse exubérante d'origine dentaire probable sans angine. Association fuso-spirillaire et colibacille (en collaboration avec M. le Prof. agrégé J. Chalier). *Lyon Médical*, 13 mai 1928, p. 551.
15. Tétanos post-abortum (en collaboration avec M. le Prof. agrégé J. Chalier). *Lyon Médical*, 3 juin 1928, p. 645.
16. Tétanos par corps étranger de l'oreille (en collaboration avec M. le Prof. agrégé J. Chalier). *Lyon Médical*, 10 juin 1928, p. 675.
17. Septicémie à bacille d'Eberth sans localisation intestinale mais avec abcès miliaire du foie et du rein gauche (en collaboration avec M. le Prof. agrégé J. Chalier). *Lyon Médical*, n° 43, 21 octobre 1928, p. 487.
18. Eruption d'origine infectieuse et d'aspect polymorphe, reproduisant simultanément plusieurs types d'exanthèmes de fièvres éruptives. Mort par pneumonie (en collaboration avec M. le Prof. agrégé J. Chalier). *Lyon Médical*, n° 45, 4 novembre 1928, p. 530.
19. Œdème cataménial récidivant de la face d'origine dysendocrinienne chez une hérédosyphilitique (en collaboration avec M. le Prof. agrégé Gaté). *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 29 novembre 1928, n° 32, p. 1566.
20. Le traitement du lupus érythémateux par les injections de sels de bismuth (en collaboration avec MM. Nicolas et J. Lacassagne). *Paris Médical*, 19 janvier 1929, p. 62.

21. Molluscum contagiosum et lichen scrofulosorum (en collaboration avec MM. J. Gaté et G. Massia). *Lyon Médical*, 20 janvier 1929, p. 70.
22. Erythème polymorphe et cortico-pleurite d'origine syphilitique (en collaboration avec MM. J. Gaté et H. Gardère). *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 2, 28 janvier 1929, p. 90.
23. Gale infectée avec splénomégalie et polyadénopathie transitoire (en collaboration avec M. le prof. agrégé Gaté). *Lyon Médical*, 1929, n° 5, 3 février, p. 131.
24. Contribution à l'étude de la gangrène des organes génitaux (A propos de deux cas de gangrène localisée de la verge due à l'association fuso-spirillaire) (en collaboration avec M. le prof. agrégé Gaté). *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, février 1929, p. 151.
25. Phosphorides cutanées. Dermite de cause externe nouvelle (en collaboration avec MM. Nicolas et Gaté). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 3, mars, p. 218.
26. Un cas de maladie de Dühring-Brocq (en collaboration avec M. le professeur Nicolas). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 3, mars, p. 225.
27. Eruptions stovarsoliques. Discussion de leur mécanisme (en collaboration avec MM. Gaté, Billa et Michel). *Lyon Médical*, 1929, n° 12, 24 mars, p. 366.
28. A propos d'un cas d'éléphantiasis vulvaire (en collaboration avec M. le prof. agrégé Gaté). *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 4, avril, p. 354.
29. A propos des accidents hémorragiques dans la thérapeutique novarsénobenzolique. Leur polymorphisme clinique et hématologique (en collaboration avec M. le prof. agrégé Gaté). *Lyon Médical*, 1929, 5 mai, p. 560.
30. Muguet pulmonaire intense et persistant ayant masqué une tuberculose abortive révélée uniquement par l'inoculation (en collaboration avec M. le prof. agrégé Gaté). *Lyon Médical*, 1929, 19 mai, p. 628.
31. Un cas de tatouage thérapeutique (en collaboration avec M. J. Lacassagne). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 4, avril, p. 292.

32. Hémorragies graves novarsénobenzoliques avec syndrome homogéno-hémophilique (en collaboration avec M. le prof. agrégé Gaté). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 4, avril, p. 293.
33. Tumeur maligne secondaire des ganglions inguinaux (en collaboration avec M. J. Lacassagne). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 4, avril, p. 298.
34. Association chez une même malade de manifestations atypiques de tuberculose cutanée et de tuberculides. Terminaison par une méningite tuberculeuse (en collaboration avec M. le prof. agrégé Gaté). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 4, avril, p. 300.
35. A propos de l'inoculabilité expérimentale de la maladie de Nicolas-Favre : le pseudo-chancres (en collaboration avec MM. Nicolas et Lebeuf). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 4, avril, p. 320.
36. Chancres syphilitiques avec gangrène de la verge (en collaboration avec MM. J. Lacassagne et Lebeuf). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 4, avril, p. 322.
37. Lésion syphilitique ganglionnaire à type de pseudo-sarcome chez un malade amputé 25 ans auparavant pour un sarcome (en collaboration avec MM. Nicolas et Massia). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 4, avril, p. 333.
38. Vitiligo généralisé et syphilis tertiaire (en collaboration avec M. J. Lacassagne). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 4, avril, p. 339.
39. Nævo-carcinome de la région temporale chez une malade antérieurement traitée pour une affection de même nature de la joue (en collaboration avec MM. Nicolas et Coste). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 4, avril, p. 342.
40. A propos d'un nouveau cas de lupus érythémateux fixé traité par les injections bismuthiques (en collaboration avec MM. Nicolas et J. Lacassagne). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 4, avril, p. 345.

41. Sur l'association chez un même sujet de lésions tuberculeuses certaines et de lésions syphilitiques secondaires-tertiaires (en collaboration avec MM. Nicolas et J. Lacassagne). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 4, avril, p. 349.
42. Sur un cas de maladie de Reynaud (en collaboration avec MM. Nicolas et J. Lacassagne). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 4, avril, p. 351.
43. Contribution à l'étude des sarcoïdes. A propos d'un cas de syphilome tertiaire nodulaire à forme de sarcoïde (en collaboration avec M. le prof. agrégé Gaté). *Annales des maladies vénériennes*, mai 1929, p. 321.
44. Cortico-pleurite et érythème polymorphe chez une syphilitique. Contrôle radiographique après injection de lipiodol (en collaboration avec MM. Gaté et H. Gardère). *Lyon Médical*, 2 juin 1929, p. 697.
45. Lésions anatomiques observées chez le lapin après inoculations intraveineuses de *Streptococcus Nantæ* (en collaboration avec M. P. Croizat). *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, 1929, n° 20, p. 461.
46. Eruption confluente de papules de lichen plan sur les surfaces irradiées au cours d'un traitement radiothérapique radiculo-médullaire de cette affection (en collaboration avec M. le Prof. Nicolas). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 6, juin, p. 506.
47. Epithélioma cliniquement baso-cellulaire du visage chez un malade âgé de 73 ans présentant une dermite érythémato-squameuse et hyperkératosique des deux avants-bras avec acné comédonienne du visage due peut-être au goudron et gros nævus-mélanique papillaire (en collaboration avec MM. Nicolas et J. Lacassagne). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 6, juin, p. 512.
48. Ulcérations péri-anales à fuso-spirilles chez un enfant ayant subi un coït pédérastique (en collaboration avec MM. Nicolas et Lebeuf). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 6, juin, p. 517.
49. Orchi-épididymite double fistulisée avec dermite verruqueuse pubo-scrotale. Gomme volumineuse de la fesse. Lésions d'origine syphilitique probable (en collaboration avec MM. Nicolas et J. Lacassagne). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 6, juin, p. 522.

50. Epithélioma plan cliniquement pagétoïde de la cuisse, anatomiquement baso-cellulaire typique (en collaboration avec MM. Nicolas et Massia). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 6, juin, p. 527.
51. Tuberculose verruqueuse du quatrième orteil droit. Ostéite tuberculeuse chondro-costale (en collaboration avec MM. Nicolas et J. Lacassagne). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 6, juin, p. 532.
52. Volumineuses bronchectasies unilatérales chez une ancienne syphilitique. Tuberculose associée (en collaboration avec M. le prof. agrégé Gaté). *Lyon Médical*, 1929, n° 30, 28 juillet, p. 102.
53. Dermate polymorphe de Dühring-Brocq à forme grave avec présence de myélocytes basophiles dans le sang et de polynucléaires basophiles dans le liquide des bulles (en collaboration avec MM. Nicolas et Froment). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligr.*, 1929, n° 7, juillet, p. 671.
54. Urticaire pigmentaire à début tardif. Considérations diverses à son sujet (en collaboration avec M. le professeur Nicolas). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 7, juillet, p. 681.
55. Examens histologiques des lésions cutanées (épithélioma, acné comédon du visage, dermite des'avants-bras, etc...) d'un malade travaillant dans le goudron (en collaboration avec MM. Nicolas et Massia). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 7, juillet, p. 694.
56. Dosage du soufre urinaire dans quelques dermatoses exfoliantes (en collaboration avec M. Ph. Barral). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 7, juillet, p. 712.
57. Nodules sous-cutanés douloureux ossifiés apparus en même temps qu'un processus méningé fruste d'origine syphilitique probable. *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 7, juillet, p. 727.
58. Syphilis médullaire à forme de paraplégie d'Erb avec examen anatomique (en collaboration avec M. Bériel). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 7, juillet, p. 743.
59. Du traitement de fond méthodique chronique, intermittent, de la syphilis (en collaboration avec MM. Nicolas et Gaté).

Journal de Médecine et de Chirurgie pratique, 10 août 1929, p. 551.

60. Les microspories et les trichophyties du cuir chevelu chez l'adulte (en collaboration avec M. Massia). *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 8, août, p. 828 à 844.
61. Phosphorides cutanées (en collaboration avec MM. Nicolas et Gaté). *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 9, septembre, p. 921 à 952.
62. Le tatouage thérapeutique (en collaboration avec MM. J. Lacassagne et Carmes). *Revue internationale de criminalistique*, t. I^{er}, 1929, décembre, p. 563 à 620.
63. Tumeurs intrarachidiennes : difficultés du diagnostic avec certaines formes du mal de Paget (en collaboration avec M. Bériel). *Lyon Médical*, 1929, n° 50, 15 décembre, p. 731.
64. Une forme rare de tumeur de la région ponto-cérébelleuse (en collaboration avec M. Bériel). *Lyon Médical*, 1929, n° 50, 15 décembre, p. 736.
65. Tumeurs intrarachidiennes : un cas de tumeur à myéloplaxes comprimant la queue du cheval (en collaboration avec M. Bériel). *Lyon Médical*, 1929, 15 décembre, p. 739.
66. Sur un procédé de technique histologique concernant la coupe en série des petits nématodes (en collaboration avec M. Doubrow). *Bulletin d'Histologie*, 1929, n° 10, décembre, p. 416.
67. Tumeur fibro-conjonctive du lobe frontal. Ablation, guérison (en collaboration avec M. Bériel). *Lyon Médical*, 1929, n° 51, 22 décembre, p. 772.
68. L'état actuel du traitement de la paralysie générale (en collaboration avec M. Bériel). *Progrès Médical*, 1929, n° 53, 28 décembre, p. 2269.
69. Tumeurs intrarachidiennes : un cas de gliome intra et extra-médullaire. Remarques sur certains accidents opératoires (en collaboration avec M. Bériel). *Lyon Médical*, 1929, n° 52, 29 décembre, p. 797.
70. Sur quelques réactions des granulations de l'épithélium intestinal de l'ankylostome (en collaboration avec M. Doubrow). *Comptes rendus de l'Association des Anatomistes*, 24^e réunion, 1929, p. 211.

71. Sur une dermite professionnelle nouvelle observée dans l'industrie du phosphore (en collaboration avec MM. Nicolas et Gaté). *Comptes rendus de la IV^e réunion de la Commission internationale permanente des maladies professionnelles*, 1929, t. II, p. 331 à 336.
72. Sur quelques nouvelles observations de tatouage thérapeutique (en collaboration avec M. J. Lacassagne). *Bulletin de la Société linéenne de Lyon*, 1929.
73. Syphilis cérébrale diffuse, rebelle au traitement, manifestée uniquement par des crises jacksoniennes (en collaboration avec M. Bériel). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 1, janvier, p. 60.
74. Maladie de Paget du sein avec tumeur des conduits galactophores (en collaboration avec M. Massia). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 1, janvier, p. 74.
75. Noéplasme du sein avec exulcération mamelonnaire à type histologique de maladie de Paget (en collaboration avec MM. Massia et Gabrielle). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 2, février, p. 165.
76. Sur l'anatomie pathologique des tatouages. Etude de tatouages expérimentaux et de biopsies de détatouages (en collaboration avec M. J. Lacassagne). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 2, février, p. 172.
77. Remarques sur l'histologie pathologique du pityriasis versicolor (en collaboration avec M. Massia). *Revue française de Dermatologie et de Vénéréologie*, février 1930, p. 68.
78. Difficultés et erreurs de diagnostic entre le mal de Pott et les tumeurs intrarachidiennes (en collaboration avec M. Bériel). *Le Journal de Médecine de Lyon*, 5 mars 1930, p. 141 à 153.
79. Etude cytologique du contenu intestinal de l'*Ankylostoma duodenale* (en collaboration avec M. Doubrow). *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, t. CIII, 1930, n° 10, p. 786.
80. Présence de cellules dyskératosiques abondantes dans des mamelons féminins normaux (en collaboration avec M. Massia). *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, t. CIII, 1930, n° 10, p. 789.

81. Pigmentation symétrique du dos des mains chez une mentale. *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 3, mars, p. 338.
82. Maladie de Paget du sein avec cancer profond glandulaire (en collaboration avec MM. Massia et Ph. Rochet). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 3, mars, p. 340.
83. La structure du mamelon chez la femme (en collaboration avec M. Massia). *Bulletin d'Histologie*, 1930, n° 4, avril, p. 118 à 128.
84. Sur un cas de maladie de Bowen de la peau (en collaboration avec MM. Favre et Massia). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 4, avril, p. 405.
85. Un nouveau procédé de détatouage (en collaboration avec M. J. Lacassagne). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 4, avril, p. 442.
86. Deux cas de maladie de Paget du sein au début (en collaboration avec MM. Massia et Coste). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 4, avril, p. 451.
87. Les acquisitions récentes sur la question de la maladie de Paget du mamelon (en collaboration avec M. G. Massia). *Le Journal de Médecine de Lyon*, n° 249, 1930, 20 mai, p. 311 à 321.
88. Sur l'existence de cellules en dyskératose dans des mamelons sus-jacents à des lésions chroniques non cancéreuses (en collaboration avec M. G. Massia). *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 5, mai, p. 544.
89. A propos de la maladie de Paget. Discussion de la théorie : la maladie de Paget est un cancer épidermotrope (en collaboration avec M. G. Massia). *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 23^e année, t. XIX, n° 6, juin 1930, p. 450.
90. Généralisation néoplasique intramédullaire à symptômes anormaux (en collaboration avec M. L. Bériel). *Lyon Médical*, 1930, n° 23, 8 juin, p. 763 à 766.
91. Maladie de Bowen de la muqueuse vulvaire avec généralisation ganglionnaire (en collaboration avec M. G. Massia). *Marseille Médical*, 67^e année, n° 18, 25 juin 1930, p. 813 à 824.

92. Les fonctions gastriques dans l'ankylostomose (en collaboration avec MM. Garin et Gonthier). *Lyon Médical*, 1930, n° 27, 6 juillet, p. 3.
93. Erythème centrifuge avec grand placard unique d'origine toxi-alimentaire probable (en collaboration avec MM. Nicolas et Lebeuf). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 7, juillet, p. 708.
94. Epithélioma pagétoïde (baso-cellulaire avec tendance au cylindrome) (en collaboration avec M. G. Massia). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 7, juillet, p. 712.
95. Ulcération tuberculeuse étendue de la lèvre supérieure guérie par les cautérisations au chlorure de zinc alcoolique, et à la teinture d'iode (en collaboration avec MM. Nicolas et Lebeuf). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 7, juillet, p. 716.
96. Prurigo ferox à grosses papules avec aspect clinique de lichénification géante. Histologiquement : infiltrations dermiques profondes à lymphocytes (en collaboration avec M. J. Lacassagne). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 7, juillet, p. 721.
97. Gommès atypiques multiples de la région de la nuque d'origine tuberculeuse probable (en collaboration avec MM. Nicolas et Lebeuf). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 7, juillet, p. 723.
98. Sur un nouveau cas de pellagre. Réflexions étiologiques (en collaboration avec MM. Nicolas et Massia). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 7, juillet, p. 811.
99. Deux cas d'épithélioma de la verge (en collaboration avec MM. Nicolas et Lebeuf). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 7, juillet, p. 816.
100. Lupus érythémateux fixe de la face et des lèvres (en collaboration avec MM. Nicolas et Lebeuf). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 7, juillet, p. 821.
101. Deux cas d'éruptions cutanées dues au salicylate de soude (en collaboration avec MM. Nicolas et Lebeuf). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 7, juillet, p. 826.

102. Nævi linéaire de la ligne blanche et du pli génito-crural (en collaboration avec M. le Professeur Nicolas). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 7, juillet, p. 830.
103. Sur une méthode de coloration rapide du tréponème de la syphilis par le Bleu Victoria (en collaboration avec M. G. Massia). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 7, juillet, p. 843.
104. La constitution anatomique du mamelon humain. Ses conséquences pathologiques. *Gynécologie et Obstétrique*, t. XXII, septembre 1930, p. 205 à 228.
105. La maladie de Bowen des muqueuses. Discussion de sa nature à propos de trois nouveaux cas (en collaboration avec MM. Nicolas et Massia). *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, VII^e série, t. I, n° 11, novembre 1930, p. 1113 à 1137.
106. La maladie de Bowen de la peau (en collaboration avec M. G. Massia). *La Science Médicale pratique*, 1^{er} décembre 1930, p. 735 à 747.
107. Démonstration par l'anaphylaxie passive du rôle de la sensibilisation dans la pathogénie d'une éruption au cours d'un traitement salicylé (en collaboration avec M. Thiers). *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, t. CV, 1930, n° 30, p. 407.
108. L'épithélioma dit pagétoïde. *La Science Médicale pratique*, 1^{er} février, 1931.
109. Epithélioma superficiel de la face interne de la joue de type histologique particulier (en collaboration avec MM. Nicolas et Massia). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, séance du 30 novembre 1930 de la Filiale de Lyon.
110. Fibro-angiome du pied (en collaboration avec MM. Nicolas et Massia). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, séance du 30 novembre 1930 Filiale de Lyon.
111. Kraurosis vulvæ avec épithélioma (en collaboration avec M. Pétouraud). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, séance du 30 novembre 1930, Filiale de Lyon.

112. Application de la méthode de l'anaphylaxie passive d'Achard et Tzank à une éruption due au salicylate de soude (en collaboration avec M. Thiers). *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, Séance du 30 novembre 1930. Filiale de Lyon.
 113. Variations du soufre urinaire au cours des dermatoses desquamantes généralisées (en collaboration avec M. Ph. Barral). *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, séance du 17 janvier 1931. Filiale de Lyon.
 114. Etude expérimentale des modifications anatomiques consécutives aux inoculations mycosiques (en collaboration avec M. F. Croizat), pour paraître dans les *Annales de Parasitologie*.
 115. Organisation de la lutte contre l'ankylostomose dans une exploitation minière. 1^{re} étape : la Prospection (en collaboration avec MM. Garin et Gonthier). *La Médecine du Travail* (paraîtra en février 1931).
 116. Le tétrachlorure d'éthylène, vermifuge de choix des porteurs d'ankylostomes (en collaboration avec MM. Gaté et Gonthier), paraîtra dans le *Journal de Médecine de Lyon*.
-

Il est de tradition de rédiger en tête de son travail inaugural des dédicaces aux Maîtres dont on a bénéficié de l'enseignement. Nous aurions volontiers souscrit à cet usage et inscrit à cette place les noms de tous ceux qui, au cours de nos études, ont bien voulu nous manifester quelque intérêt. Mais, à la réflexion, devant le nombre de ceux à qui nous sommes redevables des connaissances que nous avons pu acquérir, nous avons été pris d'un scrupule et nous avons craint que la rédaction pour chacun de la petite note d'usage ne leur paraisse un vain exercice de rhétorique. Aussi, il nous a semblé préférable de leur dire à tous que nous nous considérons lié à eux par le serment d'Hippocrate et qu'ils sont en droit de compter sur notre indéfectible dévouement. Si nous les avons choisis, au cours de nos études, pour notre formation scientifique ou médicale, c'est que nous savions qu'auprès d'eux il y avait beaucoup à apprendre. Le leur redire aujourd'hui à chacun plus longuement est inutile. Nous préférons dire à tous que jamais nos espoirs n'ont été déçus et qu'à la veille d'exercer l'art qu'ils nous ont appris, il ne nous semble pas que notre choix ait pu être plus heureux.

Il nous est agréable de nommer ici tous ceux qui furent ou qui sont encore nos Maîtres. A la Faculté, M. A. Hovelacque qui, pendant deux ans dans son laboratoire, nous a montré par l'exemple ce qu'était la recherche scientifique rigoureuse et désintéressée; M. Policard qui nous a accueilli au laboratoire d'Histologie et nous a initié avec M. R. Noël aux méthodes qui nous ont été si précieuses ensuite pour l'étude

de l'anatomie pathologique des lésions cutanées ; M. Guiart auquel nous devons de pouvoir poursuivre des recherches qui nous intéressent et auxquelles il a bien voulu s'intéresser ; M. Garin qui nous a associé à ses recherches sur l'ankylostomose. Aux Hôpitaux, les Maîtres dont nous avons été l'externe : MM. Gayet (Antiquaille), Vignard (Charité), Bonnamour, Pallasse (Croix-Rousse), Favre (Hôtel-Dieu), Trillat (Croix-Rousse) ; l'interne provisoire : M. Garin (Perron), les Chefs de services de la Croix-Rousse : MM. Cotte, Chalier, Bonnamour, Pallasse et Goyet (semestre de suppléance de l'Interne de Porte) et l'interne : MM. Rhenter (Croix-Rousse), P. Courmont (Hôtel-Dieu), Chalier (Croix-Rousse), Gaté, Nicolas, Bériel (Antiquaille), Favre (Hôtel-Dieu). Enfin, M. Paliard qui a bien voulu nous admettre dans sa conférence de médicat.

Nous avons contracté une dette de reconnaissance spéciale vis-à-vis des Maîtres qui nous ont appris leur spécialité. Tout d'abord M. Nicolas, dans la clinique duquel nous avons voulu faire un second semestre d'Internat, qui nous a témoigné tant d'aimable et patiente sollicitude et qui a bien voulu s'intéresser pendant deux ans à l'élaboration de cette thèse ; M. Gaté, qui fut notre premier maître et qui sut faire profiter au maximum notre inexpérience des ressources d'un grand service remarquablement organisé ; M. Favre, dont nous avons été l'externe puis l'interne ; les trop rares instants que nous avons passés dans son laboratoire d'anatomie pathologique nous ont ouvert bien des horizons nouveaux sur la conception des dermatoses. Nous n'aurions garde d'oublier les Chefs de clinique et anciens Chefs de clinique de M. Nicolas qui nous ont si aimablement fait bénéficier de leur expérience. M. Bériel a bien voulu nous faciliter l'étude des syphilis nerveuses en nous ouvrant largement son laboratoire et ses collections ; nous lui sommes redevable d'une part importante de nos connaissances en syphiligraphie.

Enfin, il nous reste à dire qu'après bien d'autres titres à notre reconnaissance, M. Massia en a acquis un autre en nous inspirant le sujet de notre travail inaugural, en nous guidant dans sa rédaction et en passant de longues heures

à en réaliser l'iconographie. Les moments que nous avons passés auprès de lui depuis quatre ans dans son laboratoire, que nous nous excusons d'envahir si largement, ont été précieux. Sa modestie bien connue n'aime pas les louanges, nous nous contenterons simplement de lui dire que son amitié nous semble plus précieuse encore que toutes les connaissances que nous lui devons.

Tous ceux qui ont collaboré avec nous dans nos recherches ou nos publications ont droit à notre gratitude pour leur aide précieuse, et plus spécialement notre ami S. Doubrow à l'érudition duquel nous avons fait de si larges emprunts.

Nous n'avons trouvé à l'Internat que des amis. Pendant cinq ans, dans la tâche commune, nous avons acquis auprès d'eux des connaissances précieuses. Nous n'avons garde d'oublier cette aimable école. Nos collègues ont souvent été nos maîtres; nous avons vécu avec eux le plus intimément possible, n'est-ce pas la meilleure preuve que les sentiments qu'ils nous ont inspirés ne sont pas seulement de convenance ?

PRÉFACE

L'histoire des dyskératoses en général, et plus particulièrement des dyskératoses dites précancéreuses, a fait dans ces dernières années l'objet de nombreuses publications et de très importants travaux. Cependant, sur plusieurs points, en ce qui concerne plus particulièrement les dyskératoses précancéreuses, cette histoire est loin d'être définitivement fixée, et les théories exposées soulèvent encore plus d'une controverse. Cette étude comporte nombre de points restés relativement obscurs ou discutables. Aussi le travail remarquable que présente aujourd'hui mon élève et collaborateur, M. le Docteur J. Rousset, sous le titre: « *Les dyskératinisations épithéliomateuses* », vient-il bien à propos chercher à mettre un peu plus de clarté et de précision, s'il est possible, dans nos connaissances sur ce sujet.

Ce travail, d'une documentation extrêmement poussée, puisqu'il comporte 604 références bibliographiques, 160 observations de maladie de Paget du mamelon et de la peau, 71 observations de maladie de Bowen, provenant de tous les pays et écrites dans toutes les langues, est le plus complet — je crois pouvoir l'affirmer sans crainte de démenti — qui ait été publié sur ces questions. Et il ne s'agit pas là d'une pure compilation de fiches bibliographiques réunies simplement pour faire nombre et, partant, sans aucune valeur au point de vue de l'intelligence du sujet. Chaque observation a été étudiée en détail, dans le texte même du travail original, sans

se contenter des analyses plus ou moins bien faites que l'on trouve dans les revues ou les divers ouvrages de vulgarisation, ou même dans les travaux originaux. Chaque observation, chaque mémoire, chaque théorie a été l'objet d'une critique serrée et judicieuse. Et c'est de cet ensemble de faits, d'idées, de théories ainsi recueillis dans un haut esprit de critique scientifique, confrontés les uns avec les autres, et confrontés en dernière analyse avec ses observations personnelles recueillies et étudiées dans mon service sous la direction de mon Chef de laboratoire, M. le Dr Massia, que l'auteur est arrivé aux conceptions qu'il nous propose, dont les unes confirment des opinions déjà avancées par certains auteurs, dont d'autres semblent plutôt infirmer des théories qui ont paru très séduisantes, dont quelques-unes enfin éclairent d'un jour nouveau nos connaissances sur la nature et l'évolution de ces dyskératoses précancéreuses.

C'est une œuvre profondément étudiée et méditée, sur le thème de laquelle l'auteur a longuement et patiemment réfléchi ; c'est le fruit d'un travail infiniment consciencieux, de plusieurs années, d'un sens critique éveillé et averti, qui indiscutablement constitue un véritable monument scientifique de premier ordre élevé à l'histoire des soi-disant dyskératoses précancéreuses qui ne sont pour lui que des cancers véritables depuis leur début. Ce sont des cancers qui vraisemblablement dans les deux formes que nous leur connaissons, maladie de Paget et maladie de Bowen, sont très voisins les uns des autres, peut-être même identiques au point de vue de leur origine. Ils ne semblent pas, pour l'auteur, en ce qui concerne plus spécialement la maladie de Paget, relever de l'extériorisation d'un cancer profond. Mais peut-être sont-ils tous sous la dépendance de l'évolution néoplasique des cellules spéciales dites « cellules dyskératosiques », cellules de Darier, dont le point de départ semble ne pouvoir être qu'une annexe de la peau, probablement glandes sébacées juxtafolliculaires ou hétérotopiques.

Quant à la question des *épithéliomas pagétoïdes* que l'auteur expose plus brièvement, elle ne soulève plus actuellement de discussion, et l'opinion de leur origine baso-cellu-

laire, proposée par Darier, semble bien aujourd'hui admise par tous.

Les 108 figures, photographies macroscopiques et surtout microscopiques des lésions, presque toutes originales, qui illustrent cette étude, ajoutent à la clarté du texte et à la compréhension des idées soutenues.

Les dyskératinisations épithéliomateuses constituent donc un ouvrage de haute tenue scientifique et d'un puissant intérêt pour tous ceux que cette question encore assez embrouillée intéresse ou passionne.

Il s'y ajoute un intérêt pratique puissant, la guérison presque constante de ces lésions, par la radiothérapie selon la méthode du Dr Coste, lorsque le diagnostic a pu être précoce et l'application des rayons X faite aussitôt.

Je suis heureux de présenter un tel ouvrage aux Dermato-logistes, et tout aussi bien à tous ceux qu'intéresse la question du cancer. Ils le liront avec intérêt et certainement avec fruit, même si les idées soutenues restent l'objet de controverses.

J. NICOLAS.

INTRODUCTION

Depuis quelques années l'usage semble devoir consacrer le terme de dyskératoses préépithéliomateuses pour désigner les maladies de Paget et de Bowen, les séparant ainsi des autres affections du groupe des dyskératoses créé par Darier.

Nous estimons que cette tendance est excellente et qu'il y a lieu d'isoler ces deux affections des autres maladies dyskératosiques. Nous pensons que les recherches futures ne peuvent que les éloigner encore plus de celles-ci.

Mais, d'autre part, il ne nous semble pas possible de rapprocher les deux dyskératoses de Paget et de Bowen des autres affections précancéreuses comme l'ont fait certains auteurs. Elles n'ont, à notre avis, aucun point de contact avec les maladies dites habituellement précancéreuses. Celles-ci donnent des épithéliomas qui n'ont absolument rien de commun avec le cancer des dyskératoses, terme de l'évolution de celles-là pour les classiques.

D'ailleurs, les recherches modernes tendent de plus en plus à remettre en question la nature véritable de ces deux affections dites préépithéliomateuses.

Le moment nous a semblé opportun de dresser le bilan de nos connaissances à leur endroit. Les discussions pathogéniques se sont multipliées dans ces dernières années. Elles ne sauraient être stériles, car elles ont une sanction pratique que le médecin ne peut et ne doit pas perdre de vue : la thérapeutique. Ce qui peut paraître aujourd'hui oiseux et de

pure tradition byzantine, sera peut-être demain une notion courante que les esprits ennemis de l'érudition, ou même seulement de la bibliographie, estimeront antérieure à J. Paget lui-même.

Nous prions le lecteur de ne pas trop se laisser rebuter par ce qui pourra lui paraître touffu dans notre exposé des théories pathogéniques. Nous ne nous sommes pas reconnu le droit de faire des coupes sombres dans les opinions des différents auteurs qui se sont occupés de la question. Nous n'avons pas voulu juger, mais seulement exposer et classer. Si cette classification elle-même semble parfois flottante, c'est que les théories en apparence les plus opposées ont parfois des points communs. Cette intrication est la conséquence de la nature même des connaissances que nous pouvons acquérir sur la question, connaissances qui résultent uniquement de l'observation des faits cliniques ou anatomiques. Ne pouvant recourir à l'expérimentation, nous en sommes réduits à interpréter.

Ceci nous fait un devoir de ne négliger aucun des faits cliniques ou histologiques qui nous semblent bien observés. C'est pour cela que nous en avons réuni le plus grand nombre possible, préférant en l'occurrence pêcher par excès.

A leur lumière, nous avons essayé de discuter les diverses théories proposées. L'avenir nous dira si nous aussi nous n'avons pas trop interprété.

Nous sommes arrivé ainsi à la notion de la nature épithéliomateuse des deux maladies de Paget et de Bowen, opinion déjà exprimée bien des fois. Ce point nous semble actuellement bien établi.

Nous mettons néanmoins toutes les pièces du procès entre les mains du lecteur qui restera seul juge.

Pour cela, avant d'exposer ce que nous savons actuellement des deux maladies de Paget et de Bowen, nous résumons dans une première partie nos connaissances sur la question des dyskératoses et des affections dyskératosiques. Dans une quatrième partie, nous exposons brièvement la question de l'épithélioma pagétoïde, qui évidemment n'a rien à voir avec le groupe des dyskératinisations épithéliomateu-

ses, mais qu'on a cherché à y faire rentrer dans ces dernières années et qui doit être distingué d'elles cliniquement, si toutefois cela est possible. La dernière partie est un essai de vue d'ensemble de la question.

Nous avons intitulé ce travail : les dyskératinisations épithéliomateuses, car il nous a paru bon de ne plus utiliser le terme de préépithéliomateuses qui, pour nous, est inexact. Quant au mot dyskératinisation, on ne saurait nous le reprocher, puisqu'il est de Darier, qui le reconnaît comme grammaticalement plus exact que celui de dyskératose.

PREMIÈRE PARTIE

**LA DYSKÉRATOSE
ET LES AFFECTIONS DYSKÉRATOSIQUES**

CHAPITRE I

La dyskératose.

Le terme de « *dyskératose* » a été créé et employé pour la première fois en 1900, par Darier (49, II, p. 106), qui le proposait « pour désigner des altérations épithéliales, dans lesquelles un certain nombre de cellules malpighiennes s'isolent et se différencient de leurs voisines, n'évoluent plus comme leurs congénères vers une kératinisation normale, mais subissent individuellement des modifications morphologiques et chimiques spéciales ». Il considérait les dyskératoses comme des parakératoses unicellulaires.

A cette époque, Darier n'avait étudié la dyskératose que dans quelques affections et il décrivait les cellules qui en étaient atteintes d'une façon un peu différente, suivant la maladie en cause.

Dans la *dyskératose du type molluscum contagiosum*, il apparaît dès la deuxième ou la troisième rangée des cellules malpighiennes des lobes résultant du bourgeonnement du corps muqueux, des cellules qui se distinguent des autres en ce qu'elles renferment un globe d'une substance granuleuse, puis bientôt hyaline, semblant souvent formé de la confluence de globules plus petits, lequel repousse et déforme le noyau pendant que la partie périphérique de la cellule prend l'aspect

d'une membrane. Les cellules voisines, ainsi du reste que la partie périphérique des cellules globuleuses, subissent à mesure qu'elles s'élèvent la kératinisation normale avec intervention d'éléidine en abondance. Au moment où ils atteignent l'ombilic de la tumeur et où ils sont rejetés au dehors, les globes hyalins, parfois enveloppés d'une membrane cornée, se reconnaissent au milieu des cellules kératinisées normales à leur forme ovoïde et à leur réfringence : ce sont les *corpuscules du molluscum*. Connus depuis longtemps ils avaient été considérés comme étant de nature colloïde par Vidal, ou cornée par Renaut, Bollinger le premier, puis Neisser surtout soutinrent qu'il s'agissait de parasites.

Dans la *dyskératose du type psorospermose folliculaire végétante* (maladie de Darier) on constate dans les papules que tandis qu'un certain nombre de cellules malpighiennes dégénèrent et se désagrègent par acantholyse, d'autres s'entourent d'une membrane réfringente, ayant plus ou moins les réactions de la kératine, séparée du noyau par un espace clair ou appliquée contre celui-ci. Il n'est pas rare de trouver de l'éléidine en grains dans l'intérieur de ces « corps ronds », ce qui témoigne, dit Darier, de leur nature malpighienne. Leur évolution les conduit à se transformer en « grains » réfringents, à noyau difficilement colorable, qui se distinguent des cellules cornées par leur forme et leurs réactions et constituent pour une bonne part, les masses kératoïdes des croûtes brunes.

Dans la *dyskératose du type maladie de Paget*, il décrit des altérations épithéliales *analogues, mais non identiques*. Quelques cellules de l'une quelconque des rangées du corps muqueux se gonflent, s'entourent d'une membrane, laquelle subit une kératinisation hâtive et anormale, pendant que le noyau, moins colorable, devient souvent bosselé ou se fragmente (fig. 1). Dans la couche cornée, lamelleuse et desquamante, les cellules qui ont subi cette altération sont nettement reconnaissables à leur forme globuleuse ou cystoïde.

Enfin, Darier signalait qu'on pouvait rencontrer des *dyskératoses analogues*, isolément dans les lésions d'un certain nombre d'*irritations épithéliales artificielles*, parfois dans les

verrues et cornes cutanées et très irrégulièrement dans les *épithéliomas*.

Abordant ensuite la question de la nature parasitaire ou histogène des *corps pseudo-coccidiens*, qu'il venait de décrire il écrivait que la question n'était pas définitivement tranchée

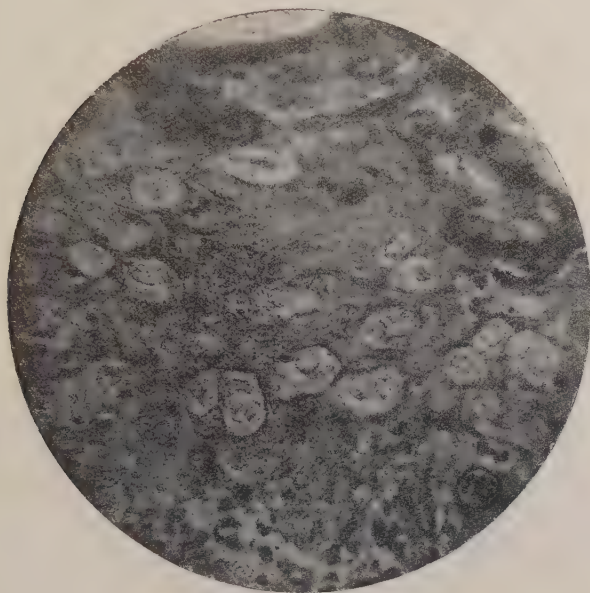


FIG. 1. — Cellules en dyskératose. — Maladie de Paget. Gross. 250.

« s'il s'agit de cellules épithéliales en altération dyskératosique, il est possible et même probable que la cause première de cette altération qui atteint *individuellement* certaines cellules à l'exclusion des autres, soit un parasite. A ce titre la dyskératose représenterait la réaction directe des cellules épithéliales contre la cause nocive spécifique ».

Depuis 1900, le terme dyskératose est entré dans la nomenclature médicale et il sert à désigner les altérations épithéliales signalées à ce moment là par Darier et précisées depuis par lui.

En 1914, il étudie (117) la dyskératose dans une nouvelle affection : la *dermatose précancéreuse de Bowen*. Dans cette affection les cellules qui en sont atteintes sont monstrueuses, quatre à six fois plus grosses qu'une cellule malpighienne normale, plus ou moins hydropiques et globuleuses (fig. 2), paraissant parfois être des éléments intra-cellulaires ou bien semblant entourées d'une membrane à double contour comme

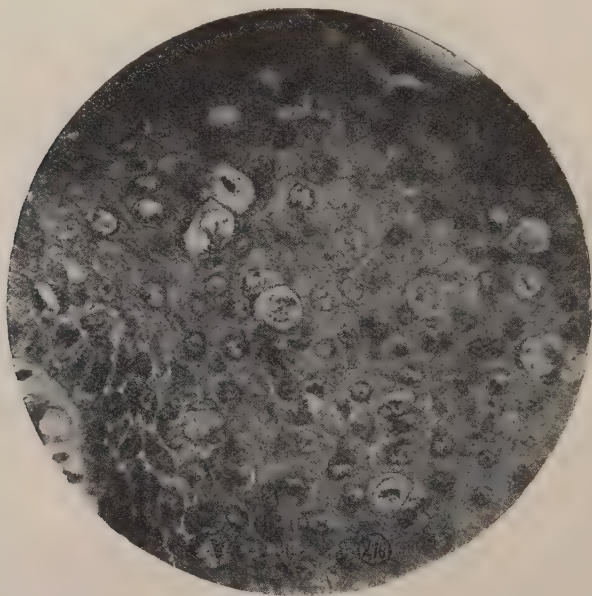


FIG. 2. — Cellules en dyskératose. — Maladie de Bowen. Gross. 210.

les corps ronds de la psorospermose. Elles contiennent un amas nucléaire qui tantôt est une agglomération de 4 à 8 noyaux, tantôt une masse bourgeonnante écumeuse et granuleuse ; ou encore un amas de granulations nucléaires chromatiques au sein d'un protoplasma finement vacuolisé. Rarement on trouve dans cette affection des *boules hyalines*, colorables en rose uniforme par l'éosine, en bleu verdâtre par le bleu polychrome et qui sont évidemment des cellules entièrement colloïdes ou cornées ; elles peuvent renfermer un ou plusieurs grains chromatiques.

De l'ensemble de ses travaux, Darier conclut que les cellules en dyskératose sont des cellules malpighiennes qui s'isolent de leurs voisines, phénomène qu'il désigne par le terme de « *ségrégation* » et qui résulte d'une disparition des filaments d'union qui les unissent normalement, *desmolyse*, ou d'un autre processus. La différenciation des cellules ségrégées est plutôt une « *dédifférenciation* », en ce que les éléments perdent une partie de leurs caractères spécifiques.

Dans toutes les affections où on les rencontre, elles se trouvent dans toutes les différentes couches des cellules de l'épiderme de la basale à la couche cornée inclusivement. Mais cette altération spéciale n'atteint que quelques-unes des cellules de ces couches. Elle paraît caractériser ou traduire une viciation de l'évolution normale des cellules de l'épiderme. L'évolution normale de ces cellules portant le nom de processus de kératinisation, cette évolution viciée peut donc être désignée sous le nom de dyskératose. Darier fait remarquer (122) qu'on ne peut pas lui objecter que le processus de kératinisation ne commence pas à la couche basale, mais bien au niveau du *stratum granulosum* ou du *stratum lucidum*, ou ailleurs, car alors cette conception serait arbitraire. Nous ne connaissons des transformations chimiques successives qui aboutissent à la kératinisation, que ce que nous en révèlent les réactifs colorants ou autres, nécessairement insuffisants. Néanmoins, si l'on voulait employer un terme plus exact pour désigner le processus on pourrait dire *dys-kératinisation* ou *dys-évolution* vers la kératinisation.

Les cellules en dyskératose sont partiellement au moins kératinisées. Ce fait est bien évident, si l'on songe que les premiers observateurs et Darier en particulier, les recherchaient dans les squames de la maladie de Paget ou dans les petites tumeurs du molluscum contagiosum par examen direct après éclaircissement à la potasse à 40 %. C'est la kératinisation du bord des cellules malades, mode d'évolution anormal, qui donne aux cellules l'apparence de « *corps ronds* » ou de « *cellules à manteaux* » qu'on rencontre dans la maladie de Darier, celle de Bowen ou celle de Paget.

En somme, d'après Darier, créateur du terme, et la plupart

des auteurs français, le mot *dyskératose* est évocateur d'un processus pathologique qui aboutit à l'isolement dans l'épiderme de certaines cellules malpighiennes qui perdent leurs filaments d'union, n'évoluent plus comme leurs congénères vers une kératinisation normale et subissent des modifications chimiques qui entraînent des modifications morphologiques : augmentation de taille, aspect clair et rétracté du protoplasme, déformations et rétraction nucléaires. Ces cellules isolées des cellules voisines (ségrégation) par la perte, la fonte de leurs filaments unitifs (desmolyse) continuent à progresser en hauteur portées par l'ascension des cellules malpighiennes.

Il est bon de savoir que le terme *dyskératose* n'a pas la même signification pour les auteurs étrangers. Il désigne, pour eux, pour les Allemands notamment, une variation de la kératinisation normale, sans préjuger en rien en quel point de l'épiderme elle se produit d'abord, comment elle se produit, si elle porte seulement sur certaines ou sur toutes les cellules épidermiques. Ce mot désigne donc pour eux, toutes les anomalies kératiniques de la peau : hyperkératose, parakératosè, etc.

Certains même mentionnent comme une forme spéciale de *dyskératose*, la vacuolisation proprement dite des cellules malpighiennes qu'ils ont observée dans certaines affections caractérisées par des anomalies kératosiques : kératose héréditaire, kératite folliculaire, angiome, verrues, cornes cutanées, leukokératoses, épidermodysplasie verruciformis de Lewandowski et Lutz, etc.,..

On voit donc que le sens attaché par les auteurs français à ce mot est beaucoup mieux défini et beaucoup plus restreint. C'est, bien entendu, celui que nous adopterons dans ce travail et lorsque nous parlerons de cellules en *dyskératose*, nous aurons en vue des cellules isolées ne possédant pas de filaments d'union, se distinguant morphologiquement et biochimiquement de leurs congénères de même âge qui les entourent, ne se kératinisant pas normalement et reconnaissables comme telles, dans toutes les couches de l'épiderme. Suivant les variations de leur kératinisation elles peuvent, soit renfermer des grains de kératohyaline, soit s'entourer d'une

membrane, soit se kératiniser en bloc d'où leurs aspects de « corps rond », de « cellules à manteaux », ou de « grains ».

On a discuté sur les rapports réciproques de ces différents types de cellules dyskératosiques. Pour Lippert ⁽¹⁾ et Kyrle ⁽²⁾ les corps évoluent en grains, hypothèse qui n'est pas rejetée par Darier. Unna et Brünauer, considèrent les corps ronds comme des cellules malpighiennes dégénérées, d'un genre plus récent.

Sous quelle influence naissent ces cellules ? La question n'a pas encore reçu de solution. On a invoqué différents facteurs : troubles des échanges nutritifs de certaines cellules déclenchés par des facteurs endogènes (troubles de l'assimilation dans le reste de l'organisme, troubles de la constitution de la cellule elle-même), ou par des facteurs exogènes (infection cellulaire). Il est probable que tous peuvent influencer l'évolution de la cellule vers une kératinisation anormale.

Nous verrons au cours de ce travail que certains auteurs ont même nié la nature dyskératosique des cellules claires observées dans les maladies de Paget et de Bowen (voir II^e partie, chapitre V et III^e partie, chapitre V). Pour eux il s'agirait de cellules cancéreuses émigrées.

Il est une seule affection pour laquelle tous les auteurs sont d'accord et considèrent les cellules modifiées comme vraiment dyskératosiques, les désignant par ce terme : c'est la maladie de Darier. Cette affection permet de suivre sur un territoire relativement restreint, toutes les transitions de la cellule malpighienne normale jusqu'aux corps ronds.

Les hypothèses émises en faveur de l'origine néoplasique profonde des cellules claires des maladies de Paget et de Bowen sont loin d'être admises par tous les auteurs ; beaucoup, persistent à les assimiler aux cellules dyskératosiques des autres affections du groupe des dyskératoses que nous allons étudier maintenant.

(¹) LIPPERT *Dermatologische Zeitschrift*, 1921, t. XXXV.

(²) KYRLE. *Histobiologie*, 1925 et *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 88 Bd, 1907 ; 123 Bd, 1916 ; 136 Bd, 1921.

CHAPITRE II

Les affections dyskératosiques.

En même temps qu'il créait le terme de dyskératose, Darier créait le groupe des affections dyskératosiques. Nous avons vu au chapitre précédent qu'il étudiait la cellule dyskératosique dans trois affections où il lui retrouvait les mêmes caractères fondamentaux avec quelques petites différences d'aspect : ces trois maladies étaient le *molluscum contagiosum* la *psorospermose folliculaire végétante* et la *maladie de Paget*. Il signalait incidemment que d'autres affections pouvaient présenter accidentellement des cellules de cette sorte et il nommait les verrues, les cornes cutanées, les épithéliomas et certaines irritations épithéliales artificielles. Mais, il faisait remarquer que dans ces dernières maladies les cellules dyskératosiques s'observaient isolément et d'une façon inconstante.

Depuis l'époque où il a été créé ce groupe continue à figurer dans les traités classiques de dermatologie. D'abord formé seulement par les trois affections primitives dans lesquelles, d'après Darier, l'altération dyskératosique est la lésion prédominante et caractéristique, augmenté ensuite dans ces dernières années de la *maladie ou dyskératose de Bowen* que le

créateur du groupe y fait entrer par son mémoire de 1914 (117) qui faisait connaître l'affection en France.

Il faut avouer que le groupe ainsi formé est assez hétéroclite. Il est basé sur un caractère morphologique qui n'implique pas une identité, ni même une parenté nosologique. Il réunit une dysplasie familiale et héréditaire ou génodermatose (Bettmann) caractérisée par une aptitude du tégument à réagir sous une forme spéciale : la psorospermosé folliculaire végétante ou maladie de Darier ; une affection contagieuse due à un virus cytotrope et deux affections de nature indéterminée terminant leur évolution par une forme spéciale de cancer.

Aussi, cédant aux critiques qui lui ont été faites, Darier dans la dernière édition de son *Précis* (123), range le *molluscum contagiosum* dans la partie nosographique de son ouvrage, dans les tumeurs, à la suite des hidradénomes.

Mais il continue à faire figurer dans le groupe des dyskératoses la psorospermosé folliculaire végétante, ainsi qu'il ressort d'une note à la filiale de Strasbourg de la *Société française de Dermatologie*, en janvier 1925 (122) et de la lecture de la 4^e édition de son *Précis*.

Le groupe ainsi constitué a été l'objet de nombreuses critiques récentes sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir. On les trouvera, résumées dans une revue générale de M. Kogoj. (266).

Mais en même temps que ce groupe recevait droit de cité dans la nomenclature dermatologique, l'usage en consacrait un autre plus restreint et à notre avis, plus judicieusement composé : celui des *dyskératoses préépithéliomateuses*. Ce dernier n'englobe plus que les deux maladies de Paget et de Bowen. Son appellation rappelle les deux grands caractères de ces affections dans lesquelles la dyskératose est abondante et constante et dont la tendance évolutive est le développement d'un cancer, d'un type spécial dans l'immense majorité des cas.

Si la constitution du groupe des dyskératoses en général est contestable, celle du groupe des dyskératoses préépithéliomateuses ne l'est guère, à moins d'admettre comme dé-

montrées, ainsi que le fait M. Kogoj (266), certaines théories anciennes, récemment rajeunies, qui voient dans la cellule dyskératosique une cellule cancéreuse émigrée. Cette appellation a le mérite de rappeler un caractère morphologique spécial et une idée étiologique, hypothétique en l'occurrence d'ailleurs. Pour être dans la vérité il faudrait à notre avis, dire : les dyskératoses épithéliomateuses.

Néanmoins, avant d'aller plus avant, nous voulons examiner les objections qui ont été faites au groupe des dyskératoses. Tout d'abord, certains auteurs étrangers, pour lesquels ainsi que nous l'avons vu, le terme en question a un sens beaucoup plus général, ont objecté que ce groupe était arbitraire, car il ne réunissait pas toutes les affections où on rencontraient ce caractère morphologique. Et aux affections déjà nommées par Darier (49, II, p. 106) on ajouta complaisamment : les dyskératoses congénitales, la leucoplasie *mucosæ oris*, la plupart des hyperkératoses, le pemphigus vulgaire, certaines formes de lichen ruber, d'érythème centrifuge, de *pityriasis rubra*, les condylomes acuminés, la blastomycose, la tuberculose verruqueuse de la peau. M. Kogoj conclut (266, p. 358) ; « la question de savoir si on a le droit d'attribuer une signification spécifique ou étiologique quelconque au terme de dyskératose, doit recevoir une réponse négative. Il suffit de rappeler la présence commune dans la maladie de Darier, dans la tuberculose et dans la blastomycose ». C'est aller, à vrai dire, un peu vite en besogne ! En effet, certaines objections, viennent immédiatement à l'esprit, à l'énoncé d'une opinion aussi catégorique.

Tout d'abord, ainsi que nous le faisons remarquer au chapitre précédent, il faut n'accueillir qu'avec une extrême réserve les conclusions des auteurs étrangers qui affirment avoir trouvé des cellules en dyskératoses, dans une affection quelconque. Nous avons dit dans un paragraphe de ce chapitre que, pour certains, la vacuolisation proprement dite des cellules était une forme de dyskératose, (Vörner, Samberger, Brauer, Siemens, Wertheim, Walsch, Habermann, Brünauer, Sattler, Kyrle, Fried, Lewandowsky, Lutz, Fuchs, Kogoj, Hoffmann), pour tous et pour les allemands en parti-

culier, le terme n'a pas le sens restrictif qu'il a pour nous français.

De plus, lorsqu'on veut parler de dyskératose dans une affection quelconque, on n'a le droit de le faire que si l'on indique le mode de fixation des pièces. Il y a bien longtemps qu'on est fixé sur la valeur de chaque fixateur pour chacun des deux éléments de la cellule : le noyau et le protoplasme. Tel bon fixateur de ce dernier comme le sérum physiologique formolé à 10 %, est loin d'être aussi bon pour le noyau. Notre expérience de ce fixateur nous permet même d'ajouter qu'il n'est bon ni pour l'un ni pour l'autre lorsqu'on veut fixer un fragment d'épiderme. On trouvera dans le mémoire déjà cité de M. Kogoj (266) une opinion de M. Masson que nous partageons entièrement : la fixation par l'alcool est peu propre aux études histologiques de la peau et en particulier aux recherches cytologiques, elle peut causer par voie artificielle la desmolyse et donner l'impression de la présence de cellules dyskératosiques. Or, la plupart des dermatologistes étrangers utilisent l'alcool comme moyen de fixation. Leurs constatations cytologiques sont donc loin d'avoir la même valeur que celles qui sont faites chez nous où l'on utilise surtout le liquide de Bouin.

Ensuite, il convient de remarquer que, même si l'on constate accidentellement la présence dans une affection quelconque de cellules en dyskératose, cette constatation n'a pas une valeur telle qu'elle doive nous faire rejeter un moyen de classification habituellement constant dans d'autres dermatoses. Les globes cornés ne sont pas l'apanage des épithéliomas spinocellulaires, on les rencontre accidentellement dans d'autres affections et pourtant lorsqu'un anatomo-pathologiste parle d'un épithélioma à globes cornés, aucun doute n'effleure ces auditeurs.

Nous ne nions pas qu'on puisse trouver des cellules en dyskératose en dehors des dyskératinisations épithéliomateuses, de la maladie de Darier et du molluscum contagiosum. Nous les avons nous même rencontrées en dehors de ces affections. Nous devons à l'obligeance de M. le Professeur Favre de posséder les coupes d'un papillome cutané envoyé un jour à son

laboratoire, qui examinées avec un faible grossissement ont un aspect absolument singulier de très fine dentelle, tellement les cellules du type dyskératosique y abondent. Mais nous croyons, malgré les objections de ces dernières années, que ce caractère morphologique qu'on rencontre constamment dans certaines maladies, leur imprime un caractère spécial dont on doit tenir compte pour les grouper et les classer.

Nous nous séparerons d'ailleurs des auteurs qui veulent se servir de ce seul caractère pour faire rentrer dans ce groupe des affections qui manifestement sont d'une autre nature ou d'une autre origine. Nous serons ainsi amené à discuter les conclusions de deux articles sur l'épithélioma pagétoïde de Mlle O. Eliascheff (161 et 162) et nous aurons l'occasion de revenir sur une communication de M. Barbier (32) et sur la discussion qu'elle amorca.

Nous ne pouvons pas davantage accepter les critiques qui ont été faites au groupe des dyskératoses par les auteurs qui prétendent que les affections de ce groupe peuvent être déclenchées par des facteurs très différents. Il est entendu que si nous étions fixés sur l'étiologie de chacune des affections qui le composent nous serions peut-être amenés à le démembrer et à classer dans d'autres groupes les maladies que nous réunissons aujourd'hui. Ceci sera la tâche de demain et nous ne croyons pas qu'elle puisse être réalisée actuellement.

Mais il est dans le groupe des dyskératoses, une classe beaucoup plus homogène : c'est celle des dyskératoses ou mieux des dyskératinisations épithéliomateuses. A notre avis, les deux affections qui le composent : la maladie de Paget et la maladie de Bowen sont deux types de cancers cutanés à point de départ spécial et identique, avec peut-être même sur les muqueuses des formes cliniques et anatomiques très voisines. Ces deux affections doivent être distraites du groupe des dyskératoses et classées à part, parmi les épithéliomas. Nous développerons ce point spécial au cours de ce travail après avoir étudié spécialement chacune de ces affections. Nous étudierons également l'épithélioma pagétoïde que Mlle O. Eliascheff (162) voulait y faire entrer et qui est indiscutablement une autre forme de cancer cutané, anatomiquement éloignée

des dyskératinisations épithéliomateuses mais présentant accidentellement des cellules dyskératosiques abondantes, comme peuvent en présenter tous les cancers. D'ailleurs les dyskératinisations épithéliomateuses ne sont peut-être qu'une forme spéciale d'un cancer particulier connu actuellement sous le nom de cancer des dyskératoses, que nous allons étudier dans le chapitre suivant, car il est considéré comme la forme terminale des maladies de Paget et de Bowen.

CHAPITRE III

Le cancer des dyskératoses.

Les affections du groupe des *dyskératoses préépithéliomateuses* sont susceptibles d'évoluer vers un type spécial de cancer que Darier a bien étudié et qu'il a appelé *cancer des dyskératoses*.

Cet épithélioma diffère des types fondamentaux par son évolution clinique et par sa structure histologique.

Cliniquement, ce cancer est remarquable par son extension plutôt en surface qu'en profondeur, et par sa tendance végétante plutôt qu'ulcéreuse. Il est susceptible de s'accroître rapidement et d'envahir en quelques mois une grande étendue des téguments. Il s'accompagne d'une adénopathie satellite, d'abord régionale, formée de ganglions petits, multiples et non conglomérés. A un stade ultérieur il a une tendance à se généraliser. Les métastases se font par voie lymphatique.

Histologiquement, il se compose d'amas et de boyaux pleins (fig. 3) formés d'épithélium malpighien métatypique : les cellules sont volumineuses, souvent œdémateuses et ont des noyaux inégaux dont un grand nombre sont géants, multiples ou difformes et monstrueux ; ce sont les cellules dites

dyskératosiques (fig. 4). Le centre des amas épithéliaux les plus gros dégénère fréquemment en une matière nécrotique et puriforme. Le stroma est fibreux et à travées relativement étroites. Dans la tumeur originelle et dans les noyaux secondaires le tissu cancéreux se substitue au tissu primitif nor-

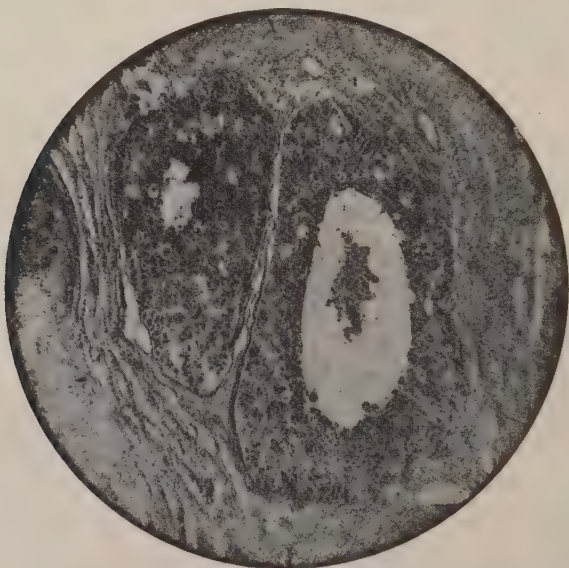


FIG. 3. — Cancer des dyskératoses (Maladie de Paget). Deux lobules à centre dégénéré. On voit déjà à ce grossissement (60 diam.) les cellules en dyskératose.

mal sans provoquer de réactions appréciables, inflammatoire ou autre (Planche I, fig. 2). La texture et la structure de ce cancer sont pareilles dans la peau, dans les ganglions, et dans les métastases viscérales.

Tel est le schéma général qu'on peut dresser pour ce cancer. En clinique, la maladie de Paget du mamelon donne un cancer qui évolue généralement surtout vers la profondeur. Mais l'évolution est tout de même analogue à celle du cancer de la maladie de Bowen au point de vue des métastases. De

même histologiquement, on retrouve des caractères cytologiques différents qui sont en rapport avec la dyskératose ou la ségrégation qui en a été le point de départ.

S'il n'y a pas un cancer des dyskératoses résultant de l'évolution des maladies de Paget et de Bowen il y a, en tout cas,

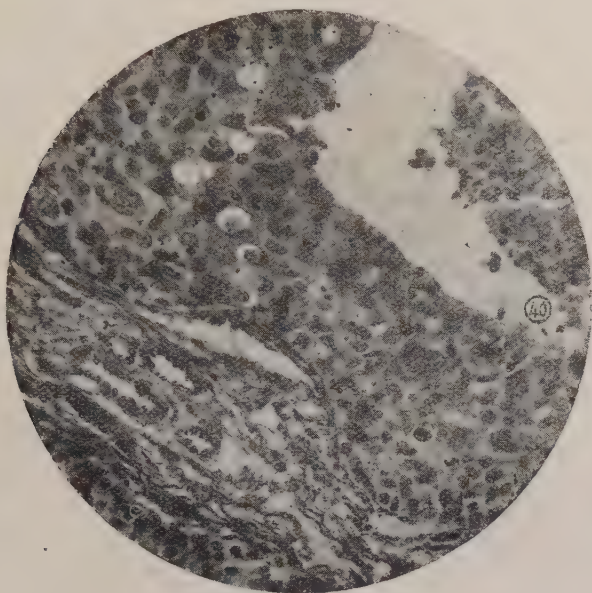


FIG. 4. — Cancer des dyskératoses (Maladie de Paget). On remarquera une couche de cellules épithéliales bien limitée à l'extérieur, alors qu'en dedans les cellules sont en dégénérescence. Gross. 110.

nés de ces deux affections cliniquement et histologiquement si proches l'une de l'autre, deux formes de cancer très voisines, si proches même qu'on n'a pas éprouvé le besoin de créer un terme différent pour chacune et qu'on se contente de dire le cancer des dyskératoses.

Il diffère cliniquement et histologiquement des autres types courants de cancer primitif de la peau, si bien que les ouvrages didactiques modernes consacrés au cancer en général,

ainsi par exemple celui de M. Roussy (') le classe en dehors des types fondamentaux, *épithélioma lobulé* ou *spino-cellulaire*, *épithélioma tubulé* ou *baso-cellulaire* et *nævocarcinome*.

Cliniquement, il diffère de l'épithélioma baso-cellulaire par le fait qu'il s'accompagne d'une adénopathie, qui est d'ailleurs différente de celle de l'épithélioma spino-cellulaire, puisqu'elle est composée de ganglions petits, multiples non congglomérés. Enfin, il a tendance à se généraliser.

Histologiquement, nous avons vu qu'il était très spécial et que sa structure ne rappelait en rien celle des autres types de cancer cutané. Nous mettons à part des cas qui ont été présentés comme des faits de passage, par exemple ceux rapportés par Mlle O. Eliascheff (161 et 162) et par M. Civatte (94). Nous y reviendrons à propos de l'épithélioma pagétoïde et de la maladie de Bowen.

Les premiers travaux parus sur le cancer des dyskératoses sont dus à Darier. En 1920, dans une série de publications il l'a isolé des autres formes de cancer primitif de la peau. Il l'a étudié d'abord dans la maladie de Bowen (118 et 120), puis il lui a consacré un article d'ensemble (119).

Il estime que le terme univoque de cancer et même celui de cancer épithélial, ne désignent pas une seule et même maladie. Aussi, il s'est efforcé, en ce qui concerne le cancer épithélial de la peau, de démontrer que ce qu'on englobe sous ce nom constitue un groupe d'espèces morbides à part, dont on peut tout au plus dire, si l'on veut, qu'elles forment une famille.

« Ces différentes espèces se distinguent entre elles tout d'abord par leur aspect clinique, et bien plus encore par leur évolution : extrême lenteur et absence constante de métastases même ganglionnaires pour certaines ; développement rapide, métastases précoces et danger de mort imminent, pour d'autres. A cette véritable antinomie correspondent des différences profondes de structure générale de la tumeur et des

(') G. ROUSSY. Le cancer, Fascicule V, T. II, du *Nouveau Traité de Médecine* de Roger, Vidal, Teissier, Paris 1929, Masson, édit., pp. 150 à 154.

différences de constitution cytologique. La raison de ces différences reste toutefois inexpliquée. »

Il s'est demandé si elles ne seraient pas en rapport, dans une certaine mesure, avec l'état morbide préalable, c'est-à-dire avec la *maladie précancéreuse* qui a précédé le développement de la tumeur maligne ; il lui a semblé intéressant de rechercher dans cette voie si l'on n'arriverait pas à serrer d'un peu plus près le problème du cancer.

Pour vérifier cette hypothèse il a choisi pour les comparer deux maladies qu'il estimait précancéreuses et qui sont voisines l'une de l'autre et à caractères bien nets, la dyskératose de Paget et la dyskératose de Bowen.

Des recherches qu'il a faites, il conclut (119) que la terminaison en cancer de la maladie de Paget est la règle. Le cancer de cette affection débute soit sur le mamelon rétracté, soit sur un point quelconque de la plaque extensive, soit encore dans la glande mammaire, et dans ce cas parfois sans continuité apparente avec la dyskératose épidermique. La surface de ce cancer est irrégulière, suintante, saignottante et d'ordinaire plus ulcéreuse que végétante ; il tend à gagner en profondeur, donnant lieu à une tumeur dure, squirrheuse. L'adénopathie axillaire est probablement constante, bien qu'elle ne soit pas toujours mentionnée dans les observations, et plus ou moins précoce ; les ganglions sont toujours durs, petits ou gros, rarement conglomérés ; on n'a jamais signalé qu'ils aient ulcéré la peau. Quelquefois il y a des ganglions sus-claviculaires, la récurrence après opération paraît très fréquente.

Quant aux généralisations, voici tout ce qu'on peut en dire, étant donnée la rareté relative des autopsies : on a trouvé des noyaux métastatiques dans le péritoine et le foie (H. Morris, 372) ; dans le poumon, le foie et les surrénales (idem) ; dans la plèvre, (Erhardt, 157) ; dans les poumons (Krogus, 279).

L'étude histologique du cancer de Paget lui a montré qu'il peut prendre son origine, soit dans les galactophores, soit dans l'épiderme de l'auréole. Dans le premier cas, on trouve les galactophores dilatés, remplis d'un épithélium dyskératosique que l'on peut suivre en profondeur jusqu'à un bourgeonnement latéral. Dans le second cas l'épiderme dyskérato-

sique est en continuité ou en contiguité, avec les amas épithéliomateux infiltrant la superficie du derme ; ces amas ont une configuration diverse ; ils sont lobulés, tubulés, corniculés, ou parfois infiltrés suivant le type carcinomateux ; ils sont toujours plus ou moins rétractés par l'action des réactifs fixateurs et apparaissent par conséquent séparés du stroma fibreux par des espaces clairs. Il n'a jamais, dans un cancer de Paget, même sur les fragments prélevés en profondeur, retrouvé des restes de lobules et d'acini glandulaires.

La cytologie de ces amas cancéreux est très particulière, peut-être même tout à fait spéciale. Leurs éléments constitutants ne sont pas spino-cellulaires, c'est-à-dire malpighiens, typiques, et les globes épidermiques font défaut ; ni basocellulaires, c'est-à-dire atypiques, petits, tous pareils, tassés et mal délimités ; ni semblables à ceux d'un cancer vulgaire du sein, c'est-à-dire cylindriques ou polygonaux, de type glandulaire, à cytoplasme granuleux, ou vacuolé comme les cellules physaliphores de Virchow. Les éléments du cancer de Paget ressemblent aux cellules dyskératosiques décrites dans l'épiderme, avec la seule différence qu'un grand nombre d'entre elles semblent incluses dans d'autres cellules, lesquelles sont aplaties en croissant ou en anneau ; l'aspect est celui de zones concentriques diversement teintées autour d'un noyau central, les zones étant souvent nucléées elles-mêmes ; ce sont en somme des cellules dites « à manteaux ».

Darier n'avait pas eu l'occasion de constater si ces caractères cellulaires particuliers se retrouvaient dans les métastases ganglionnaires et viscérales du cancer de Paget. Nous n'avons pas eu non plus l'occasion de faire cette vérification dans des métastases viscérales, mais nous l'avons faite dans une métastase ganglionnaire et l'aspect que nous avons trouvé (fig. 16) est conforme à la description donnée ci-dessus.

Le cancer de Bowen a une extension rapide, en surface plus qu'en profondeur, et donne lieu à une nappe végétante et par endroits croûteuse, parsemée de grains de pseudo-milium et de masses indurées. Dans un cas de Darier (120) dont il a donné une photographie, on voit la nappe néoplasique couvrir presque toute la face, le front et les tempes ; elle s'était

développée en moins d'un an. Les ganglions correspondants s'étaient indurés et avaient augmenté de volume d'une façon précoce.

A l'autopsie de ce malade, Darier a constaté une infiltration cancéreuse de la chaîne ganglionnaire du cou, des ganglions trachéo-bronchiques, des ganglions de l'estomac et de la rate, et des ganglions lombaires ; il a trouvé des métastases cancéreuses du volume d'un pois au nombre de cinq ou six dans chacun des poumons, et une petite tumeur cancéreuse grosse comme une noix adhérente à la grande courbure de l'estomac, n'entamant pas la musculature de cet organe et adossée à un ganglion.

Ainsi, comme le cancer de la maladie de Paget, le cancer de Bowen se généralise rapidement aux ganglions et aux viscères thoraciques et abdominaux.

Histologiquement, le *cancer de Bowen*, comme celui de la maladie de Paget, se présente comme étant une propagation en profondeur de la dyskératose épidermique ; elle se fait aux dépens des bourgeons interpapillaires et de préférence aux points papillomateux et végétants. Les amas ou boyaux pleins de tissu épithéliomateux ont sur les coupes une forme arrondie ou lobulée, et sont toujours séparés du stroma par un espace vide dû à leur rétraction. Ils sont composés, comme l'épiderme de surface, de cellules malpighiennes métatypiques, irrégulières, mais pour la plupart volumineuses et souvent œdémateuses, cellules qui contiennent des noyaux déformés et monstrueux d'aspect très variable. Le centre des lobules les plus gros est d'ordinaire nécrosé et dégénéré en une matière puriforme. Le stroma est fibreux, sans presque aucun indice de réaction inflammatoire ou autre.

Dans les ganglions envahis et dans les métastases pulmonaires, lesquelles paraissent résulter d'une lymphangite cancéreuse rétrograde ainsi que Darier l'a montré (120), la structure du cancer est identique et ne se distingue en rien de la structure de l'épiderme des taches, on n'y trouve pas les inclusions cellulaires ou « cellules à manteaux » qu'il a signalées dans le cancer de Paget.

De cette étude comparative des deux cancers, Darier con-

clut : « Ainsi, dans les deux maladies la lésion la plus caractéristique est une dyskératose des cellules de l'épiderme ; celle-ci s'observe à tous les étages du revêtement épidermique, mais débute selon toute vraisemblance dans la couche basale. On retrouve cette dyskératose en abondance et à peine modifiée dans les lobules et amas de l'épithéliome qui dérive des plaques superficielles ; ces épithéliomes ont donc une structure cytologique spéciale qui les distingue nettement des autres épithéliomes de la peau. »

Nous avons eu l'occasion d'étudier de nombreuses coupes de cancer des dyskératoses, soit chez des malades atteints de maladie de Paget du mamelon, soit chez des malades atteints de maladie de Bowen de la peau ou des muqueuses, sujets que nous avons observés cliniquement. Nous avons également pu étudier des coupes de maladie de Paget extramammaire que les auteurs ont bien voulu nous confier. Tous ces cas nous ont semblé histologiquement absolument superposables. A notre avis il n'y a qu'un seul cancer des dyskératoses. Cliniquement d'ailleurs l'évolution n'en est pas si différente dans les deux cas, en particulier le cancer greffé sur une maladie de Bowen des muqueuses et celui greffé sur une maladie de Paget extramammaire des mêmes régions, évoluent absolument de la même façon.

Aussi nous pensons qu'il y a dans ce fait une preuve indéniable de l'identité de nature des deux affections. De plus, la terminaison identique des deux est une preuve de plus de leur parenté clinique. La présence des mêmes cellules dyskératosiques dans les cancers des deux cas montre également que ce fait anatomique est d'une réelle importance dans les lésions cutanées et qu'il est bon de le retenir lorsqu'on veut classer la maladie de Paget et la maladie de Bowen dans les cadres nosologiques.

L'étude du cancer des dyskératoses amène donc à conclure que le groupe des affections dyskératosiques préépithéliomateuses n'est pas une vue de l'esprit et un groupement arbitraire, mais bien une réalité clinique et anatomique.

Cette étude avait conduit Darier à rapprocher des deux affections en cause un autre groupe d'affections : les nævi.

PLANCHE I

FIG. 1. — *Maladie de Paget du mamelon.* — Photographie en couleurs des lésions de la malade de l'Observation VI. Aspect typique de l'affection au *stade eczématoïde* des auteurs. On observe une surface érythémateuse à bords nettement arrêtés, un peu sail-lants. L'intensité de la teinte est variable, suivant les points consi-dérés, mais dans l'ensemble, elle est d'un rouge vif. On remarquera que la plaque est parsemée d'îlots de couleur blanc-rosé qui sont des points d'épidermisation à caractère géographique. Les limites de la lésion sont très précises, le contour est légèrement polycycli-que, avec, sur les bords, un liseré blanchâtre d'hyperplasie cellu-laire. Le mamelon est rétracté, invaginé en doigt de gant ; à sa place, on aperçoit une dépression cupuliforme, érythémateuse com-me le reste de la lésion.

FIG. 2. — *Le cancer des dyskératoses.* — Tumeur formée par des amas épithéliaux, généralement en forme de boyaux. Ceux-ci peu-vent être pleins (voir fig. 3, dans le texte). Le plus souvent, le centre des amas épithéliaux les plus gros dégénère en une matière nécro-tique et puriforme. Ces centres dégénérés, bien visibles ici, sont entourés d'un épithélium malpighien métatypique ; les cellules en sont volumineuses, souvent œdémateuses et ont des noyaux inégaux dont un grand nombre sont géants, multiples ou difformes et mons-trueux : ce sont les cellules dites dyskératosiques. Elles sont bien visibles à de plus forts grossissements (voir fig. 4 dans le texte). Le stroma, coloré ici en jaune, est fibreux et à travées relativement étroites. Le tissu cancéreux se substitue au tissu primitif normal sans provoquer de réactions appréciables, inflammatoires ou autres. Malades de l'observation XL : maladie de Bowen de la muqueuse vulvaire avec adénopathie du type du cancer des dyskératoses.

PLANCHE I



Fig. 1

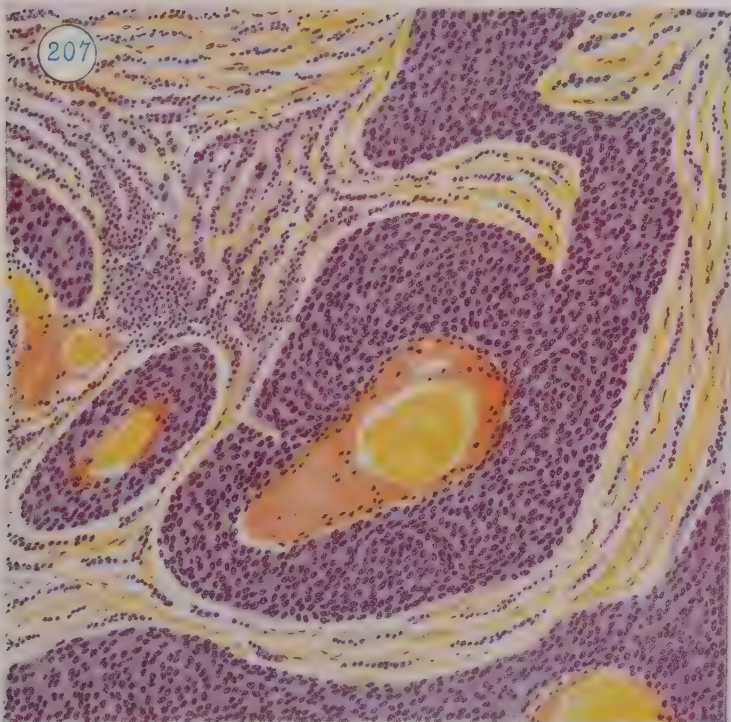


Fig 2

Dans son mémoire de 1913 et dans celui de 1920 à l'*Association française pour l'étude du cancer* (115 et 119) il a signalé l'existence de la *ségrégation* et du groupement en *thèques* de certaines cellules malpighiennes dans les nævi cellulaires en voie d'accroissement. Il a cru pouvoir rapprocher ces lésions de celles observées dans les dyskératoses (120).

Quel que soit l'ordre auquel ils appartiennent : nævi vasculaires, adénomateux, pigmentaires ou tubéreux, il est entendu que les nævi représentent des malformations embryonnaires, des dysembryomes. Toutefois il est bien certain qu'un bon nombre de nævi ne sont pas perceptibles à la naissance, et n'apparaissent que chez l'enfant, ou à la puberté, ou à l'âge mûr, ou chez le vieillard. D'autre part, les nævi, bien qu'ils reposent sur une malformation originelle, ne restent pas nécessairement stationnaires et identiques à eux-mêmes ; un grand nombre et notamment des nævi vasculaires, peuvent regresser et guérir spontanément ; tous et quelle que soit la catégorie à laquelle ils appartiennent, peuvent s'accroître plus ou moins lentement ; tous enfin, et plutôt exceptionnellement, peuvent, sous l'influence d'irritations adjuvantes parfois, devenir le point de départ de tumeurs malignes dont la constitution est en rapport avec celle de la dysembryoplasie originelle. Ainsi les nævi ont une naissance, des périodes d'accroissement, d'état, de regression et éventuellement des dégénérescences, en un mot une vie qui leur est propre, dont les étapes ne correspondent pas à celles de la vie du sujet qui les porte.

En ce qui concerne le rapprochement qu'il veut faire entre les dyskératoses et le nævi, ce sont les nævi cellulaires dits « verrues molles » et les lentigos, ainsi que leur transformation en nævocarcinomes qui l'intéressent. Dans son mémoire de 1913 (115) il signale que dans les nævi cellulaires en voie d'accroissement et dans neuf des nævocarcinomes qu'il a étudiés, il a constaté que les lésions épidermiques primordiales consistent en une disjonction, une *ségrégation* de certaines cellules basales ou malpighiennes, isolément ou par groupes, donnant naissance, dans ce dernier cas, à des nids, alvéoles ou *thèques* ; il fait remarquer que ce fait avait déjà été vu par

Judalewitsch ⁽¹⁾ et Kromayer ⁽²⁾. Il a montré que ces cellules ségréguées ou ces thèques, peuvent tantôt et le plus souvent descendre dans le derme où ils constituent les amas de cellules næviques, tantôt monter avec les cellules malpighiennes voisines dans les couches épithéliales supérieures jusque dans la couche cornée. Souvent, mais non toujours, ces cellules disjointes se signalent par leur pigmentation toute particulière. Ce sont elles qui par leur prolifération donnent lieu pour lui, au prétendu « sarcome mélanique » qui ne serait qu'un épithélioma spécial qu'on fait bien d'appeler nævocarcinome.

De cette comparaison des nævi cellulaires, pigmentés ou non, avec les dyskératoses de Paget et de Bowen, il ressort pour lui clairement que dans les trois cas il s'agit d'un processus de même ordre. De ce que les nævi cellulaires sont des malformations, des dysembryomes, qui parfois, apparaissent tardivement, qui souvent sont progressifs et qui peuvent prendre une allure maligne, il est conduit à admettre qu'il en est de même des deux dyskératoses de Paget et de Bowen.

Il estime donc qu'on est en présence de trois affections précancéreuses de même ordre donnant naissance à trois formes de cancer très voisines l'une de l'autre. Il insiste sur le fait que ces trois cancers affectent une évolution clinique très analogue, au point de vue de leurs métastases, etc... ; toutefois il reconnaît qu'ils ne sont pas identiques, et que dans chacun d'entre eux on retrouve des caractères cytologiques différents qui sont en rapport avec la dyskératose ou la ségrégation qui en a été le point de départ.

Il apporte à l'appui de cette conception de la nature nævique des dyskératoses de Paget et de Bowen deux constatations qu'il a faites. Dans un cas de maladie de Paget, il a vu par endroits les cellules dyskératosiques de l'épiderme présenter une forte pigmentation alors que les cellules voisines en

⁽¹⁾ JUDALEWITSCH. Zur Histogenese d. weichen Nævi-Archiv für Dermatologie und Syphilis, 58 Band, 1901, p. 15.

⁽²⁾ KROMAYER. Zur Histogenese der weichen Nævi. Metaplasie von Epithel zu Bindegewebe Dermatologische Zeitschrift, 1886.

étaient dépourvues. (115 p. 154 et 119 p. 186). Il estime qu'une observation analogue a été faite par Kreibich (274). Celui-ci d'ailleurs en tirait argument en faveur de son idée que les cellules vacuolisées de la maladie de Paget sont des mélanoblastes anaplasés. D'autre part, commentant une observation de M. Audry (22) qui avait observé une épithéliomatose de Paget « à forme pigmentaire », il assimile ce cas à un nævocarciome du sein. Il fait remarquer que pour qu'une telle confusion ait pu être commise par un histologiste aussi averti, il faut que les lésions de ces affections présentent de bien grandes analogies.

En ce qui concerne la maladie de Bowen, il a relevé sur les coupes d'une plaque ancienne une malformation glandulaire (117, p. 467 et 119, p. 186). Il s'agissait d'amas de tubes épithéliaux pleins et ramifiés, pelotonnés à la manière d'un glomérule sudoripare, siégeant dans la couche superficielle du derme et reliés à l'épiderme par un boyau épithélial. Il conclut : s'il est exact que les plaques de la dermatose de Bowen sont originellement des malformations næviques, il n'y a rien de surprenant à ce qu'on y rencontre des ébauches glandulaires malformées.

Dans son mémoire de 1920 (119) il conclut ainsi : « Dans la maladie de Paget et dans son cancer, ainsi que dans la maladie de Bowen et dans son cancer, on constate des altérations des cellules épidermiques, très analogues, quoique différentes dans les deux cas, et qui sont de l'ordre de celles que j'ai appelées « dyskératose ».

« Ces altérations cellulaires sont si voisines de celles qu'on rencontre dans les nævi cellulaires et dans les nævocarcinomes (ségrégation) qu'on doit conclure qu'elles sont de même nature. »

« Les maladies de Paget et de Bowen peuvent donc être considérées comme des maladies næviques, des dysembryomes progressifs, apparaissant tardivement. »

« Les trois cancers, celui de Paget, celui de Bowen et les nævocarcinomes ont donc non seulement une structure très analogue et un mode de développement à peu près pareil, mais encore une évolution clinique presque identique. »

« Ces trois tumeurs malignes constituent donc un groupe naturel de cancer de la peau, bien distinct des autres épithéliomes cutanés, et dans ce groupe l'origine dysembryonnaire du cancer est évidente. »

Ces conclusions de Darier n'ont pas été admises par tout le monde. Nous verrons plus loin, dans la II^{ème} partie au chapitre V, lorsque nous exposerons les théories pathogéniques de la maladie de Paget qu'elle a été combattue par M. P. Masson.

Sans accepter toutes les critiques qui ont été faites à cette théorie de Darier, nous ne pouvons nous y rallier. Nous estimons que cliniquement l'assimilation n'est possible ni entre la maladie de Paget du mamelon et les nævi, ni entre le cancer des dyskératoses et le nævocarcinome. Nous développerons à propos de chacune des deux dyskératoses, et également à propos des conceptions de Mlle O. Eliascheff (162) sur l'épithélioma pagétoïde, les raisons cliniques et histologiques qui s'opposent à ce groupement proposé par Darier.

Avant de terminer cet exposé de la question du cancer des dyskératoses nous voulons encore signaler qu'on a tenté d'étendre son cadre anatomique et clinique. M. Ch. Dunet, en 1922, a rapporté (154) un cas de cancer du sein, sans *altérations épidermiques* qu'il a présenté comme un « épithélioma dyskératosique de la glande mammaire d'origine dysembryoplasique. » Il s'agissait cliniquement d'une tumeur de la grosseur d'une petite orange siégeant dans le sein droit chez une femme de 49 ans, sans rétraction du mamelon, n'ayant pas donné d'écoulement à ce niveau, qui se révélait bien limitée, régulière, mobile sur les plans profonds, d'une dureté ligneuse. A son niveau la peau n'était plus mobile, elle était devenue plus foncée, mais ne faisait pas encore la peau d'orange. Il n'y avait pas de ganglions sensibles dans l'aisselle. Une incision au niveau de la masse montrait qu'elle offrait à la section l'aspect d'une lésion caséeuse avec logettes contenant un liquide puriforme. M. Dunet fit l'ablation simple du sein, puis devant les résultats de l'examen histologique, un curage axillaire qui montra la présence de nombreux ganglions insoupçonnés à la palpation.

L'examen histologique révélait que la tumeur était entourée par une mince capsule conjonctive banale infiltrée çà et là par de petits amas lymphoïdes. En dehors de cette capsule, on reconnaissait quelques canaux glandulaires d'aspect normal. Cette capsule envoyait à l'intérieur de la masse néoplasique de très fines travées conjonctives qui circonscrivaient de vastes *logettes* dans lesquelles étaient logés des *amas cellulaires pleins, massifs*, sans squelette conjonctif et presque sans vaisseaux.

L'attention était frappée par la présence d'un nombre considérable de *très volumineuses cellules arrondies ou ovalaires*, existant isolées ou groupées par 10, 20, 30, dans tous les points de la tumeur. Leur noyau était presque toujours très irrégulier, rarement unique, souvent double, triple. Certaines renfermaient même des noyaux anormalement monstrueux présentant huit à dix noyaux secondaires avec nucléole très net. Tout l'appareil nucléaire se colorait bien par l'hématéine ferrique, il semblait gonflé, œdémateux. Ailleurs au contraire il paraissait pycnotique, ramassé sur lui-même parfois même poussiéreux. On observait donc une *variété infinie de monstruosité nucléaires* qui donnaient aux cellules un aspect en rosace, en morula, en couronne, etc....

Le cytoplasme de ces cellules hypertrophiées était finement granuleux, se colorait facilement par l'éosine, le ponceau ou l'aurantia. Il se rétractait pour former une véritable logette au noyau qui en était séparé par un espace clair. Assez fréquemment *ce cytoplasme était formé de deux couches concentriques* : l'une *périphérique*, plus foncée, dans laquelle on pouvait facilement reconnaître la disposition filamenteuse caractéristique des cellules malpighiennes, l'autre interne plus claire, sans caractères spéciaux et en rapport direct avec l'appareil nucléaire. Quelques cellules de même type, mais de volume un peu plus restreint, étaient incluses dans de larges cellules multinucléées, donnant à ces dernières un aspect que M. Dunet rapprochait de celui des cellules à manteaux.

A côté de ces cellules de grandeur exceptionnelle, existait un grand nombre de cellules de volume plus restreint, pres-

que normal, groupées également en îlots. Elles présentaient surtout des altérations de l'appareil nucléaire : noyau irrégulier, déchiqueté, étoilé, parfois en raquette, d'autre fois ratatiné. Le cytoplasme était quelquefois bourré de grains d'éléidine. D'autres cellules enfin présentaient des lésions très accentuées de leur cytoplasme réduit à une mince pellicule dans laquelle il n'y avait plus trace de structure filamenteuse ni de prolongements épineux.

Les mitoses étaient absolument exceptionnelles.

Les ganglions étaient envahis par des îlots épithéliomateux présentant une structure absolument identique à celle décrite ci-dessus.

M. Dunet concluait qu'il se trouvait en présence d'un épithélioma malpighien « *Epithélioma d'un type spécial, dyskératosique, et caractérisé cytologiquement par la prédominance des lésions sur l'appareil nucléaire. Ce sont ces lésions qui nous permettent d'assimiler notre tumeur au cancer de la maladie de Bowen.* »

Cette tumeur mammaire dyskératosique était pour lui un *dysembryome*, suivant la conception générale de Letulle. Le feuillet ectodermique peut présenter des malformations embryonnaires qui peuvent se traduire sous l'aspect de *nævi* pigmentés ou non, ou sous l'aspect des lésions chroniques de la maladie de Paget ou de la maladie de Bowen. *Ces malformations pourraient se rencontrer non pas seulement au niveau du revêtement cutané, mais encore au niveau de toutes les annexes de souche malpighienne.* M. Dunet admet l'existence au niveau du sein de lésions précancéreuses profondes qui, sous l'influence d'une cause qui reste inconnue, peuvent devenir le point de départ de tumeurs malignes dont la constitution histologique reste en rapport étroit avec celle de la dysembryoplasie originelle.

Cette observation de M. Ch. Dunet est évidemment troublante. Néanmoins elle soulève, à notre avis un problème particulièrement intéressant. Elle pose la question de l'existence d'un cancer des dyskératoses en dehors des maladies de Paget et de Bowen.

Nous devons à l'extrême obligeance de M. Ch. Dunet, que nous tenons à remercier ici, tous les blocs d'inclusion des différents échantillons qu'il avait prélevés dans le sein de sa malade. Nous les avons coupés et longuement examinés. Nous ne pouvons souscrire à toutes ses conclusions, car les images observées ne sont pas absolument superposables à celles que donne habituellement le cancer des dyskératoses. L'aspect des boyaux en particulier est différent, ils renferment des cloisons que nous n'avons jamais rencontrées dans nos pièces personnelles. Mais, à côté de cellules monstrueuses à mitoses extraordinairement anarchiques, on trouve des cellules claires qui, évidemment, rappellent celles qu'on voit dans les cancers des maladies de Paget ou des maladies de Bowen. Nous n'oserions pas classer sûrement la tumeur de la malade de M. Dunet, mais si elle ne rentre pas absolument dans les faits que nous étudions, elle fournit en tout cas, une terme de passage avec les autres formes de cancer du sein.

Et c'est précisément l'intérêt de cette observation de montrer qu'on peut rencontrer, sans lésion cutanée apparente, des aspects histologiques se rapprochant ou même rappelant les cancers des dyskératoses. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point particulier dans la cinquième partie de ce travail car, nous pensons que le nœud de la question des dyskératoses est là. Nous avons pu étudier des coupes histologiques de certains malades pour lesquels M. Massia avait fait des biopsies et qui présentaient des tumeurs cutanées sous une peau normale. Il les a étiquetées : cancer des dyskératoses. Il est possible, à notre avis, que ce cancer et les maladies de Paget et de Bowen ne soient que des formes particulières et spéciales d'une même affection néoplasique.

DEUXIÈME PARTIE

LA MALADIE DE PAGET

CHAPITRE I

Historique.

C'est en 1874, que dans une courte note de trois pages (397), sir James Paget, Bart. F. R. S., décrit la maladie qui depuis, porte son nom. Il y résumait les observations qu'il avait pu faire chez quinze malades atteintes de l'affection qu'il isolait comme maladie autonome. Il est ainsi le premier à avoir signalé le fait que certaines lésions chroniques de la peau du mamelon et de l'auréole sont très souvent suivies de l'apparition d'un squirrhe de la glande mammaire.

On retrouve dans la littérature scientifique une observation rapportée dès 1872, c'est-à-dire deux ans avant l'article ci-dessus, par Porter (409), qui pourrait bien être le premier cas publié de maladie de Paget (¹). Il s'agissait d'une in-

(¹) W. F. Atlee a fait remarquer (20) que Nélaton avait donné une description de l'affection vingt ans avant la mémoire de J. Paget et il renvoie à une édition en langue anglaise d'un de ses ouvrages (*Clinical Lectures on Surgery*, 1855). Nous nous sommes reporté aux *Eléments de Pathologie Chirurgicale* de cet auteur (Paris, Germer Baillière, édit., 1857) et nous avons effectivement trouvé au tome IV, pp. 77 à 82, une description très complète de l'affection dans une observation reproduite complètement. La maladie était si bien isolée dans l'esprit de Nélaton, qui dit en avoir observé deux cas, qu'il propose de l'appeler, en raison de son aspect clinique : *cancer vésicant*.

flammation destructive chronique du mamelon ; au niveau des parties malades les papilles du chorion étaient très augmentées de volume et étaient entourées et recouvertes d'une énorme quantité d'épiderme. Le tissu cellulaire sous-cutané était épaissi et infiltré de petites cellules ; quelques canaux galactophores étaient normaux ; d'autres, au contraire, étaient obstrués par des masses épithéliales et, dans leur voisinage, se voyaient de nombreux nodules carcinomateux. La glande mammaire commençait à subir la dégénérescence cancéreuse : le mamelon était complètement détruit. C'est néanmoins à J. Paget que revient le mérite d'avoir isolé l'affection, d'en avoir fixé l'aspect clinique, esquissé le diagnostic et décrit l'évolution.

Nous reproduisons ci-dessous son mémoire original qui montre bien que ce n'est pas par hasard que l'affection a été décrite. Elle était déjà isolée dans l'esprit de Paget qui, loin de la rapprocher de celles auxquelles elle ressemblait cliniquement, la rattachait aux états précancéreux.

ON
DISEASE OF THE MAMMARY AREOLA PRECEDING CANCER
OF THE MAMMARY GLAND.

by
Sir James Paget, Bart., F. R. S.

I believe it has not yet been published that certain chronic affections of the skin of the nipple and areola are very often succeeded by the formation of scirrhus cancer in the mammary gland. I have

SUR UNE MALADIE DE L'AURÉOLE DU SEIN
PRÉCÉDANT LE CANCER DE LA GLANDE MAMMAIRE

Je crois qu'il n'a pas été publié que certaines affections chroniques de la peau du mamelon et de l'auréole sont très souvent suivies par la formation d'un cancer squirrheux dans la glande mammaire. J'ai vu à peu près 15 cas dans lesquels ce fait s'est produit et le dé-

seen about fifteen cases in which this has happened, and the events were in all of them so similar that one description may suffice.

The patients were all women, various in age from 40 to 60 or more years, having in common nothing remarkable but their disease. In all of them the disease began as an eruption on the nipple and areola. In the majority it had the appearance of a florid, intensely red, raw surface, very finely granular, as if nearly the whole thickness of the epidermis were removed ; like the surface of very acute diffuse eczema, or like that of an acute balanitis. From such a surface, on the whole or greater part of the nipple and areole there was always copious, clear, yellowish, viscid exudation. The sensations were commonly tingling, itching, and burning, but the malady was never attended by disturbance of the general health. I have not seen this form of eruption extend beyond the areola, and only once have seen it pass into a deeper ulceration of the skin after the manner of a rodent ulcer.

In some of the cases the eruption has presented the characters of an ordinary chronic eczema, with minute vesications, succeeded by soft, moist, yellowish scabs or scales, and constant viscid exudation. In some it has been like psoriasis, dry, with a few white scales slowly desquamating ; and in both these forms, especially in the psoriasis. I have seen the eruption spreading far beyond the

veloppement dans tous les cas étant si semblable qu'une seule description suffit.

Les malades étaient toutes des femmes, âgées de 40 à 60 ans au plus, n'ayant en commun rien de particulier, sauf la lésion du mamelon. Dans tous les cas, la maladie a commencé par une éruption sur le mamelon et l'auréole. Dans la majorité des cas, la lésion étant rouge, ulcérée, finement granuleuse, comme si l'épaisseur de l'épiderme avait été enlevée, ressemblant à la surface d'un eczéma aigu. Il y avait toujours un exsudat visqueux, clair, jaunâtre sur le mamelon et l'auréole. Les malades se plaignaient de sensations de brûlure et de démangeaisons, mais l'état général restait bon. Je n'ai jamais vu cette éruption s'étendre hors de l'auréole et seulement une fois, je l'ai vu évoluer avec des ulcérations profondes comme un ulcus rodens.

Dans quelques cas, l'éruption a présenté les caractères d'un eczéma vulgaire avec des vésicules minuscules, puis des croûtes ou des squames molles, humides, jaunâtres et toujours une exsudation visqueuse. Dans d'autres cas, l'éruption ressemblait à un psoriasis sec avec quelques squames blanches. Dans les deux formes, surtout dans la forme psoriasique, l'éruption s'étendait bien en dehors de

aréola in widening circles, or, with scattered blotches of redness, covering nearly the whole breast.

I am not aware that in any of the cases which I have seen the eruption was different from what may be described as longpersistent eczema, or psoriasis, or by some other name, in treatises on diseases of the skin ; and I believe that such cases sometimes occur on the breast, and after many months' duration are cured, or pass by, and are not followed by any other disease. But it has happened that in every case which I have been able to watch, cancer of the mammary gland has followed within at the most two years, and usually within one year. The eruption has resisted all the treatment, both local and general, that has been used, and has continued even after the affected part of the skin has been involved in the cancerous disease.

The formation of cancer has not in any case taken place first in the diseased part of the skin. It has always been in the substance of the mammary gland, beneath or not far from the diseased skin, and always with a clear interval of apparently healthy tissue.

In the cancers themselves, I have seen in these cases nothing peculiar. They have been various in form ; some acute, some chronic, the majority following an average course, and all tending to

l'auréole en cercles de plus en plus larges ou avec des taches rouges éparpillées recouvrant presque tout le sein.

Je ne crois pas que dans aucun des cas que j'ai vus l'éruption différerait de celles qui peuvent être décrites comme un eczéma persistant de longue durée ou un psoriasis ou sous un autre nom dans les traités de dermatologie. Et je crois que de tels cas se voient quelquefois sur le sein et après une évolution de plusieurs mois, ils sont guéris ou disparaissent et ne sont pas suivis par une autre maladie. Mais il est arrivé que dans tous les cas que j'ai pu surveiller un cancer de la glande mammaire a évolué dans les deux années suivantes au plus et d'habitude dans l'année. L'éruption a résisté à tous les traitements, locaux et généraux, et a continué, même après que la partie de la peau affectée a été prise dans le cancer.

La formation du cancer n'a, dans aucun cas, débuté dans la peau malade, elle a toujours commencé dans le tissu de la glande mammaire en dessous de la peau lésée, mais toujours il y avait une couche de tissu sain entre la peau et le tissu cancéreux.

Dans ce cancer, je n'ai rien vu de particulier. Les tumeurs ont été de formes variables, quelques-unes aiguës ou chroniques, la majorité suivant une évolution ordinaire et toutes aboutissant à la mort.

the same end ; recurring if removed, affecting lymph-glands and distant parts, showing nothing which might not be written in the ordinary history of cancer of the breast.

The single noteworthy fact found in all these cases is that which I have stated in the first sentence, and I think it deserves careful study. For the sequence of cancer after the chronic skin-disease is so frequent that I may be suspected of being a consequence, and must be always feared, and may be sometimes almost certainly foretold. I believe that a nearly similar sequence of events may be observed in other parts. I have seen a persistent « rawness » of the glans penis, like a long-enduring balanitis, followed after more than a year's duration by cancer of the substance of the glans. A chronic soreness or irritation (of whatever kind) on the surface of the lower lip often long precedes cancer in its substance ; and, with a frequency surpassing all other cases of the kind, the superficial syphilitic diseases of the tongue are followed, and not superseded, by cancers which do not always appear to commence in a diseased part of the tongue.

For an explanation of these cases it may be suggested that a superficial disease induces in the structures beneath it, in the course of many months, such degeneracy as makes them apt to become

tissant à la même structure. Si les tumeurs étaient enlevées, il y avait des récidives, des ganglions lymphatiques étaient pris et des métastases se produisaient. Mais il n'y avait rien qui ne se voit pas dans un cancer ordinaire du sein.

Le seul fait particulier dans tous ces cas est celui dont j'ai parlé dans la première phrase de cet article et je crois qu'il mérite une étude sérieuse. Car l'apparition du cancer après l'eczéma chronique est si fréquente qu'elle peut être suspectée d'être une conséquence de l'eczéma et doit être toujours à craindre ; elle peut être quelquefois certainement prévue. Je crois qu'une évolution semblable peut être observée ailleurs dans l'organisme. J'ai vu un état inflammatoire persistant du pénis comme une balanite de longue durée, suivi, après une évolution de plus d'une année, par un cancer du tissu glandulaire. Une irritation chronique quelconque, sur la muqueuse de la lèvre inférieure précède souvent de longtemps un cancer et avec une fréquence dépassant tous les autres cas similaires. Les lésions syphilitiques et superficielles de la langue sont suivies et non toujours accompagnées par le cancer, qui ne paraît pas toujours commencer dans la partie malade de la langue.

Pour expliquer ces cas, on peut suggérer qu'une lésion superficielle produit dans le tissu en dessous, pendant plusieurs mois, une

the seats of cancer ; and that this is chiefly likely to be observed in the cases of those structures which appear to be naturally, most liable to cancer, as the mammary gland, the tongue, and the lower lip. One may suspect that similar surface-irritation has much to do which the frequency of cancer of the rectum, pylorus, and ileo-cæcal valve, in any of which parts the degeneracy, which might come naturally in old age and make them apt for cancer, may be hastened, and made prematurely sufficient, by an adjacent disturbance of nutrition.

In practice, the question must be sometimes raised whether a part through whose disease or degeneracy cancer is very likely to be induced should not be removed. In the member of a family in which cancer has frequently occurred, and who is at or beyond middle age, the risk is certainly very great that such an eruption on the areola as I have described will be followed within a year or two by cancer of the breast. Should not, then, the whole diseased portion of skin be destroyed or removed as soon as it appears incurable by milder means ? I have had this done in two cases, but, I think, too late. Or, again, when one with a marked family-liability to cancer has syphilitic disease of the mucous membrane of the tongue, with frequent recurrences of inflammation, should not all the

dégénérescence telle qu'il devient un terrain apte au développement du cancer et cela se voit surtout dans le tissu qui semble le plus souvent subir la cancérisation, tel que la glande mammaire, la langue, la lèvre inférieure. On peut suspecter que l'irritation de la surface est un facteur important dans la fréquence du cancer du rectum, du pylore et de la valvule ileo-caecale ou dans la dégénérescence, qui peut apparaître naturellement dans la vieillesse et ainsi préparer un terrain prêt à la cancérisation, elle peut être précipitée et peut évoluer précocement par un déséquilibre de la nutrition.

En pratique, la question doit être posée quelquefois si un tissu malade ou dégénéré sur lequel un cancer peut évoluer ne doit pas être enlevé quand il s'agit d'une personne d'une famille où le cancer s'est développé fréquemment et qui a dépassé l'âge adulte, le risque est très grand qu'une éruption sur l'auréole, telle que je l'ai décrite soit suivie dans 1 ou 2 ans par un cancer du sein. Toute la partie intéressée de la peau doit être détruite ou enlevée dès qu'elle paraît être inguérissable par des moyens ordinaires. Je l'ai fait faire dans 2 cas, mais, je crois, trop tard. Lorsque quelqu'un, dans une famille où le cancer est fréquent a une lésion syphilitique de la muqueuse de la langue, avec des états inflammatoires si fréquents, ne doit-on pas enlever toutes les parties lésées de la mu-

worst pieces of the membrane be removed ? I should certainly advise it, especially if the membrane were ichthyotic, if it were not that the disease is commonly so extensive that good scar-tissue would not be likely to be formed, and that bad scar-tissue, often irritable and ulcerating, is as likely to induce cancer as the syphilitic or ichthyotic patches would have been.

queuse ? Je le conseillerais vivement, surtout si la lésion n'était pas, dans ce cas, étendue au point qu'un bon tissu de cicatrice soit non probable. D'autant plus qu'un mauvais tissu de cicatrice, souvent irrité et ulcéré, a autant de chance de se Cancériser que les lésions syphilitiques ou ichtyosiques.

En somme, Paget, appelait l'attention des cliniciens sur une affection chronique de la peau du mamelon et de l'auréole prémonitoire, d'un cancer du sein. Elle se caractérisait par une éruption persistante occupant le mamelon et l'auréole et cliniquement semblable soit à un eczéma chronique, soit à un psoriasis. Elle était rebelle à tous les traitements. C'est au bout d'un ou deux ans d'évolution que le cancer apparaissait dans les parties profondes de la glande. Pour lui, il n'y avait d'ailleurs là qu'une relation de cause à effet : il estimait qu'il se passait au sein dans ces cas ce qui se passe assez souvent, soit à la langue, soit même en d'autres points du corps où l'on voit se développer des épithéliomas sur des régions longtemps traumatisées, ou qui sont le siège d'une autre affection très légère mais persistante. En somme, c'était encore une des applications de la loi du *locus minoris resistentiæ*, loi qui semblait présider à presque toutes les localisations pathologiques. Une maladie superficielle provoquerait dans les tissus sous-jacents, au bout d'un temps plus ou moins long, une modification telle qu'ils deviendraient aptes à subir une transformation cancéreuse.

Après la publication initiale de Paget de multiples questions se posaient. La dermatose nouvelle avait-elle quelque

caractère particulier qui puisse faire prévoir qu'il se développera tôt ou tard un cancer profond ? Était-elle elle-même un simple eczéma, ou bien un cancer de la peau, un épithélioma qui resterait longtemps superficiel, puis finirait par se généraliser ? Telles sont les questions qui se posaient devant les chercheurs qui ont suivi Paget. Certaines se posent encore devant nous d'ailleurs.

En 1876, Henry Trentham Butlin (80) apporte les résultats de l'étude histologique de deux seins dont les auréoles avaient été longtemps le siège d'un eczéma. L'un provenait d'une vieille femme de 67 ans, chez qui on avait pratiqué l'extirpation préventive, l'autre d'une femme de 53 ans dont le mamelon était atteint depuis trois ans déjà d'un eczéma, et dont le sein avait commencé à s'indurer. Il ne trouva aucune trace de formation cancéreuse. Les lésions étaient simplement celles d'un eczéma chronique ; mais le processus morbide avait envahi les canaux glandulaires et les acini dans une assez grande étendue. Il semblait résulter de ce fait que l'inflammation chronique provenant d'un eczéma invétéré du mamelon pouvait envahir des parties relativement assez profondes de la glande mammaire. Les lésions observées étaient étiquetées eczéma chronique et Butlin ne pouvait pas trouver sur ses coupes, une lésion faisant prévoir la naissance d'une production carcinomateuse.

En 1877, Butlin, (81) Savory, (447) en 1880, Forrest (178) et Henry Morriss (372) et en 1881, Lawson (290) rapportent des observations et des examens histologiques. En 1881, également, Munro (381) rapporte trois cas nouveaux d'eczéma du mamelon ayant précédé pendant longtemps l'apparition d'un cancer du sein, il leur donne le nom de maladie de Paget du mamelon (*Paget's disease of the nipple*)⁽¹⁾. Il cherche à établir les caractères différentiels entre cette éruption cutanée prémonitoire du cancer et l'eczéma chronique ordinaire du mamelon

(¹) Munro emploie le premier la dénomination de *Paget's disease* qui avait été proposée tout d'abord par Erichsen, à la séance du 9 décembre 1879 de la Royal Medical and Chirurgical Society, dans la discussion qui suivit la lecture de la communication de Thin (514).

et de l'auréole. Il base le diagnostic et par conséquent le pronostic fatal sur la limitation de la plaque eczématiforme par un bord net et arrêté, l'infiltration et l'épaississement de la peau, la résistance de la lésion à tout espèce de traitement, son développement à une période de la vie où l'on voit apparaître le cancer. Pour lui il se ferait une altération de l'épithélium des canaux galactophores qui, gagnant peu à peu, en profondeur, finirait par donner lieu à un épithélioma de la glande.

Déjà la même année, en mai, George Thin (512) avait écrit que l'examen microscopique des lésions prouvait que cette affection n'était pas un eczéma.

En 1882, M. C. Anderson (8) cherche à préciser le diagnostic différentiel avec l'eczéma chronique ordinaire du mamelon. D'après lui, la maladie de Paget s'observerait surtout chez les femmes qui ont dépassé la ménopause, après l'ablation des croûtes, la surface affectée serait à vif, d'un rouge brillant et paraîtrait granuleuse, en la prenant entre le pouce et l'index, on aurait presque toujours une sensation d'induration superficielle, les bords seraient nets, abrupts et souvent surélevés ; la lésion serait fort rebelle et ne céderait qu'à l'extirpation ou à tout autre traitement de l'épithélioma. Au contraire, l'eczéma chronique du mamelon et de l'auréole se verrait surtout chez la femme pendant la grossesse ou la lactation ; la surface atteinte ne serait pas dans ce cas aussi rouge que dans le cas précédent, elle ne serait pas granuleuse, ne présenterait pas de base indurée, n'aurait pas de bords abrupts et nettement limités ; enfin, quoique rebelle l'éruption céderait à la longue à un traitement convenable.

La même année, Snow (483) rapporte un cas où l'on avait diagnostiqué une maladie de Paget chez une femme atteinte d'une ulcération superficielle, indurée et triangulaire du mamelon qui guérit par des applications de pommade à l'iodoforme et qui fut suivie de signes de syphilis. Il s'agissait certainement dans ce cas d'un chancre syphilitique du sein.

En 1883, Sherwell (475 et 476) rapporte deux cas, dont l'un évoluant depuis douze ans chez une vieille femme de 75 ans. Pour lui les symptômes subjectifs (prurit, sensation de brûlure) sont ceux d'un eczéma et non ceux d'une lésion carcino-

mateuse. Les symptômes objectifs sont également ceux d'un eczéma : suintement analogue, croûtes impossible à distinguer de celles de l'eczéma impétigineux, bords aussi peu délimités, aspect un peu surélevé, analogue à celui observé si fréquemment quand il y a prolifération des diverses couches, surtout des couches inférieures. Pourtant la teinte de la surface de la lésion serait quelquefois plus livide et surtout la rétraction du mamelon et l'aspect de dermatite papillaire seraient bien spéciaux et permettraient le diagnostic en différenciant d'emblée cette lésion du véritable eczéma. Dans la discussion qui suivit sa communication à la Société de Dermatologie de New-York, la thérapeutique de l'affection fut envisagée : Piffard proposa la destruction par les caustiques, Taylor l'ablation totale. Au contraire, Bronson recommanda de la traiter comme un simple eczéma, invoquant à l'appui de son opinion un cas publié par Napier, dans lequel on conseilla de pratiquer l'excision et qui guérit par le traitement ordinaire de l'eczéma.

L. A. Duhring (151) la même année rapporte deux cas, l'un évoluant depuis neuf ans, l'autre depuis six ans, dans lesquels ce traitement a complètement échoué. L'ablation de la lésion chez la première malade n'amena qu'une récédive sur la cicatrice. Le professeur de dermatologie de Philadelphie en conclut que la maladie de Paget se sépare nettement de l'eczéma. Mais il ne croit pas que cette affection puisse être assimilée à un cancer ordinaire, car dans les premières périodes elle n'en a aucun des caractères. Il s'agit pour lui d'une affection particulière à tendance maligne, à marche chronique et insidieuse, intermédiaire entre l'eczéma chronique vrai et le cancer vrai du sein.

En même temps que l'affection était isolée cliniquement, le problème de sa pathogénie était soulevé. Pour expliquer comment une inflammation cutanée chronique du mamelon peut déterminer l'apparition d'une néoplasie maligne, Butlin (81) admet qu'à la longue l'épithélium des canaux galactophores se prend, que la maladie se propage le long de ces conduits, finit par atteindre les acini, qui se remplissent d'épithélium proliféré, se dilatent puis se détruisent, et dès lors le processus intéresse les tissus périphériques. Thin (514), pense,

au contraire, que la néoplasie cancéreuse résulte d'un développement anormal primitif de l'épithélium des canaux excréteurs, et que l'affection cutanée est consécutive à une extension du processus, qui, des orifices extérieurs des conduits, gagne la zone papillaire environnante. Cette dermatite papillaire maligne, ainsi que l'appelle cet auteur, se développe sous l'influence de l'irritation, causée par une matière possédant des propriétés corrosives qui s'échappe de l'orifice des canaux : la maladie n'est pour lui en réalité qu'un cancer canaliculaire, mais un cancer qui a déjà débuté depuis longtemps dans les vaisseaux galactophores avant d'avoir produit des indurations suffisantes pour attirer l'attention sur son existence. Busch (77) croit que le cancer épithélial débute par une simple prolifération superficielle de l'épiderme, déterminant une rétention des sécrétions glandulaires qui conduirait ainsi au cancer.

En somme, dès ce moment, on voit s'affronter les deux théories pathogéniques qui ont encore de nos jours leurs défenseurs. D'un côté, Butlin et Busch affirment qu'il s'agit d'abord d'une maladie autonome sur laquelle se greffe secondairement un cancer. Cette façon de voir concordait avec la description de J. Paget, puisque celui-ci avait toujours vu la tumeur séparée de la lésion cutanée. D'un autre côté, Thin envisage l'affection comme le reflet épidermique d'un cancer plus bas situé qui a gagné secondairement la peau.

Mais les discussions pathogéniques vont passer au second plan pendant quelques années. Tout le monde, en effet n'admet pas encore l'affection nouvelle comme entité morbide. On discute toujours ce point particulier dans les pays anglo-saxons, où les observations se multiplient. Au contraire, en Allemagne et en Autriche on lui refuse toute individualité. Lassar (289) et Busch (77) sont les seuls à l'avoir étudiée. Kaposi (254) déclare qu'on n'a déjà que trop accordé d'attention à ce qui n'est qu'un vulgaire eczéma chronique du sein. On trouve dans une publication de L. Wicklam (543 p. 49), l'attestation qu'elle est peu connue dans ces pays, le silence des auteurs en témoigne, ainsi que la communication orale que lui

a fait H. Hebra, au Congrès International de Dermatologie de 1889.

Il en est tout autrement en France. Dès 1883, L. Brocq (67) l'a fait connaître par une substantielle analyse des travaux de M. C. Anderson (8), Sherwell (475), et L. Duhring (151). L'année suivante, il revient (67) sur le sujet à propos du travail de Duhring et Wile (152) et il publie un article dans le *Journal de Médecine de Paris* (66). En 1886, E. Vidal diagnostique le premier cas et fait exécuter du second par Baretta, un moulage qui est déposé au Musée de l'hôpital Saint-Louis, sous le numéro 1160. Les premières observations et les premières présentations de malades à la *Société de dermatologie* sont dues à Hallopeau (206), en janvier 1889. Mais il est juste de reconnaître que dès 1883, Verneuil (528), avait consacré une leçon clinique à la présentation d'une malade atteinte de squirre de la mamelle avec adénopathie axillaire, consécutif à un eczéma chronique du mamelon.

En cette même année 1889, Raymond (418) consacre deux articles du *Progrès Médical* à l'étude de l'affection. Mais surtout Darier (111) fait connaître les premiers résultats de ses recherches. Nous devons à cet auteur les plus importants travaux publiés sur la question.

Ils sont résumés d'abord dans la thèse de son élève C. Wickham (542) et dans les différentes publications de cet auteur (541 et 543).

Darier exposait une idée pathogénique qui fut rapidement reconnue comme erronée (56) : il assimilait certaines figures cellulaires observées sur les coupes histologiques à des cocci-dies et croyait que l'affection était d'origine parasitaire (111). Mais, parti d'une base fausse, il devait étudier minutieusement l'anatomie pathologique de l'affection et donner une description complète des cellules claires si caractéristiques des lésions. On les nomme improprement depuis cellules de Paget, alors que cet auteur ne les a ni vues, ni même soupçonnées. Butlin (81) les avait signalées dans son mémoire de 1877 et même représentées sur la planche qui l'accompagnait (fig. 5 et 9). Thin, (512), en avait fait de même (texte, fig. 2, p. 761

et fig. 15 p. 799). Mais on ne devait plus en reparler jusqu'aux études de Darier, en 1890.

Dans sa thèse Wickham réunissait vingt-trois observations. Celles-ci se multiplient dans les années qui suivirent et en 1896, dans la thèse que lui inspira son maître M. Audry, Fisse (173) put en réunir vingt-quatre observations nouvelles publiées depuis le travail de Wickham. Elles avaient été recueillies un peu partout. Alors qu'en Amérique avant 1890 on n'en trouvait qu'une, rapportée par Lewis (302) et encore contestée, on commence à en trouver plusieurs.

Les localisations extra-mammaires sont également signalées. D'abord par R. Crocker (104) en 1889, puis par Darier, dans la thèse de Wickham et avec P. Couillaud, en 1891, dans les *Annales de Dermatologie* (125).

En même temps reprennent parfois les discussions pathogéniques, ainsi avec Hume (234) qui estime qu'il s'agit dès le début d'un épithélioma qui s'étend progressivement de l'épiderme à la glande par les canaux galactophores. Avec G. T. Jackson (237) qui conclut que les lésions de l'auréole débutent par le derme, qu'elles sont consécutives à la tumeur profonde et de nature purement inflammatoire. Il admet que la plupart des cas débutent par une tumeur de la glande qui n'est remarquée que lorsque l'attention a été attirée par la lésion cutanée, en réalité consécutive. Dans la discussion qui suit sa communication à la Société dermatologique américaine, la plupart des orateurs, Fordyce, Bowen, Duhring, White, Robinson contestent cette opinion.

En 1898, en France, P. Delbet (132) reprenant les descriptions de Paget, se demande s'il n'y a pas une simple coïncidence entre une lésion eczématiforme et un cancer glandulaire.

Mais, dans notre pays, c'est l'opinion de Darier qui prévaut. En 1900, il introduit dans la nomenclature le terme de *dyskératose* pour désigner certaines altérations malpighiennes. Il appelle ainsi (49, T. I., p. 106) des altérations épithéliales dans lesquelles un certain nombre de cellules malpighiennes s'isolent et se différencient de leurs voisines, n'évo-

luent plus comme leurs congénères vers une kératinisation normale, mais subissent individuellement des modifications morphologiques et chimiques spéciales. Il classe dans le groupe des maladies dyskératosiques le *molluscum contagiosum*, la *psorospermoïse folliculaire végétante* et la *maladie de Paget*. Pour lui, celle-ci est une dégénérescence dyskératosique de l'épiderme de revêtement, très voisine de l'épithéliomisation, et donnant lieu tôt ou tard à une prolifération épithéliomateuse véritable (49, T. III, p. 635).

Cette notion de *maladie précancéreuse* spéciale est généralement adoptée en France et à l'étranger où elle est soutenue par Soudakewitch, Pfeiffer, Ravogli (416).

Plus tard, en 1913, Darier l'assimile aux maladies næviques (115). Il admet comme très probable son origine nævique. Kreibich (275) surenchérit sur cette opinion et va même si loin qu'il considère l'auréole qui entoure le mamelon comme un nævus pigmentaire dans le plus large sens de ce mot et il veut expliquer ainsi l'origine nævique de la maladie de Paget.

En face de cette conception de *maladie autonome* une seconde va se dresser, qui n'est autre que celle de G. Thin (514) rajeunie et modernisée.

Dès 1904, en effet, Jacobæus (239) soutient que le début de la maladie de Paget est un cancer partant de l'épithélium cylindrique des canaux galactophores et que les cellules dites de Paget ne sont pas des cellules épidermiques cancéreuses mais des cellules glandulaires cancéreuses émigrées. Kyrle (284) en 1907 déclare partager cette manière de voir.

En 1911, Ribbert (424) défend également la théorie de la migration des cellules cancéreuses. Les cellules spéciales de la maladie de Paget sont des cellules cancéreuses primordiales, autochtones, des éléments anaplasiques. La lésion caractéristique de l'affection répond à un cas particulier d'un processus très fréquent dans les cancers épithéliaux : « la croissance du cancer à côté des épithéliums de même nature. » (*Wachstum des Karzinoms neben gleichartigem Epithel*).

Borst (57) avait vu des aspects histologiques de maladie de Paget dans l'épiderme entourant un cancer de la lèvre,

Colmer dans un cancer adénogène du sein chez l'homme. En conséquence, Ribbert dénie toute autonomie à la maladie de Paget. Il cite comme partageant cette opinion Torök (518), Unna (526), Matzenaner, Tschlenoff (523), Erhardt, Zieler (562), Fabry.

En 1925, Arzt et Kren (15) admettent également que les cellules dites de Paget sont d'origine glandulaire ou canaliculaire et pénètrent dans la peau par un processus métastatique spécial. En France cette opinion est soutenue par M. P. Masson (352) et également par M. Pautrier en collaboration avec ses élèves (399 à 404). M. P. Masson va même si loin dans cette voie qu'il fait présenter par M. Ch. Simard (479) une communication à l'*Association française pour l'étude du Cancer* dans laquelle il décrit des aspects histologiques de maladie de Paget (*histopaget*) dans des mamelons cliniquement normaux de seins cancéreux. Ces diverses publications déterminent une réponse de Darier (122) qui maintient en la précisant sa conception de maladie autonome. Lecène, dans la thèse de son élève Mlle Olga Dobkevitch (138), tout en insistant sur les lésions des canaux galactophores et sur leur continuité avec les cellules épidermiques, montrait qu'on ne peut trouver aucune trace de migration de cellules dites de Paget vers le derme et que la couche basale est partout indemne, parfaitement nette et continue. Nous avons, en collaboration avec M. G. Massia (344), discuté les idées de M. Ch. Simard et la théorie de la maladie de Paget cancer épidermotrope.

En somme, actuellement, comme au temps de H. Butlin et G. Thin, les deux conceptions, maladie autonome et cancer d'emblée, s'affrontent toujours.

Quelques rares auteurs se refusent encore de temps à autre à admettre une individualité propre à la maladie de Paget. Ainsi Cornil (100) en 1908 persiste à l'assimiler à l'eczéma : « L'eczéma du mamelon et de l'aréole ne diffère nullement de l'eczéma en général. Ajoutons que beaucoup d'eczémas du sein ne sont pas suivis de cancer. La maladie de Paget est chose rare, tandis que le cancer du sein est extrêmement fréquent et l'on est amené à penser qu'il s'agit d'une simple

coïncidence entre l'eczéma du mamelon et la tumeur mammaire. » En 1913, Baumgartner (38, p. 307) rapporte un cas où la radiothérapie a guéri l'eczéma. Deux ans après, la malade a été atteinte d'un néoplasme glandulaire et l'examen de la pièce opératoire a montré que le cancer était parfaitement séparé des lésions cutanées, anciennes et cicatrisées, par un tissu sain. En 1926, Arnd (11) refusait également toute autonomie à la maladie de Paget.

A part ces quelques exceptions, on admet aujourd'hui que la maladie de Paget est une affection spéciale. On ne discute plus que sur sa nature. L'opinion générale la classe parmi les affections précancéreuses ainsi qu'en témoignent les travaux du *Congrès International du Cancer de la peau*, tenu récemment à Barcelone et les communications de M.M. José, S. Covisa (102), J. Justus (253), Gay Pietro (189), A. Carreras (85) Bejarano (41), Vilanova (531). Néanmoins il faut reconnaître que l'idée de l'affection cancéreuse d'emblée semble faire des progrès. Il y a longtemps que chirurgiens et radiothérapeutes la considèrent d'ailleurs comme telle, quant au traitement. Mais les auteurs qui soutiennent cette opinion sont loin de s'entendre sur la nature de ce cancer et sur la pathogénie de cette forme si spéciale d'épithélioma.

CHAPITRE II

Anatomie pathologique.

Deux ans après la publication du mémoire de J. Paget, H. Butlin eut l'occasion d'étudier l'histologie pathologique de l'affection (80). Mais ce premier travail anatomique ne donna aucun résultat. En effet, les chirurgiens de Saint-Bartholomew's Hospital, déviant de l'idée première, voyaient dans tout eczéma rebelle du sein une menace de cancer et se prononçaient dans ces cas pour l'intervention radicale avant toute apparition néoplasique. Butlin eut ainsi l'occasion de faire l'examen histologique de deux seins. Il conclut à l'existence d'un eczéma chronique simple.

Mais l'année suivante il eut plus de chance et il put dans un second mémoire (81) étudier histologiquement deux cas non douteux. Il constata surtout l'existence de lésions inflammatoires suivies de transformation épithéliomateuse. Inflammation de la couche muqueuse accompagnée d'une prolifération épithéliale (il n'insiste pas sur ce point principal) ; inflammation consécutive et de proche en proche de l'épithélium des conduits et des glandes ; inflammation du derme et des tissus péri-caniculaires et péri-glandulaires où l'on constate d'épaisses couches de petites cellules rondes ; masses proliférées rompant les parois qui les enserrent et se répandant dans

les tissus voisins, constituant ainsi le cancer. Parmi les cellules proliférées de la couche muqueuse, il signale des *nids cellulaires*, des *globes épidermiques*, donnant à l'épiderme épaissi et proliféré un caractère d'épithélioma. Il constate l'existence de cellules à contours très épais, à protoplasme rétracé autour d'un ou de plusieurs noyaux hypertrophiés, éparses au milieu des masses d'épithélium proliféré intracanaliculaire et glandulaire. Il ne les décrit pas dans l'épiderme. Il les assimile à des cellules en voie de multiplication endogène, expliquant le processus de nouvelle formation cellulaire.

En 1879, deux ans après ce premier et remarquable travail, G. Thin dans trois mémoires successifs (512 et 513) insiste sur les altérations de l'épiderme : sur le bord même des lésions il existe un épaississement brusque du *rete Malpighi* accompagné dans le corps papillaire d'une infiltration de cellules inflammatoires ; sur toute la surface malade il existe un épiderme en partie dépouillé de couche cornée, transformé, méconnaissable, les éléments en sont désagrégés, à peine reconnaît-on quelques cellules muqueuses normales. Partout ce ne sont que cellules hypertrophiées, les unes sans noyau visible, les autres avec un noyau volumineux ; le protoplasme est parfois abondant, le plus souvent il manque ou est fort diminué et produit ainsi *des apparences de vides, de vacuoles* : il s'agit dans ces cas de cellules dégénérées et vacuolisées. Cet état de l'épiderme se retrouve sur tous les points affectés, sauf près et au niveau de l'ulcération centrale où on n'en voit presque plus de traces. En certains points, la base du corps muqueux ne se distingue plus et ses éléments cellulaires se confondent avec les cellules d'infiltration sous-jacente. Il remarque que la couche inflammatoire intra-dermique n'occupe en réalité que la « *pars papillaris* », laissant parfaitement indemne la zone réticulée du chorion.

En 1884, L. Duhring et Wile (152) confirment ces travaux. Ils remarquent les premiers que le tissu conjonctif épais et pseudo-cicatriciel au-dessous du mamelon contribue à en produire la rétraction, phénomène constituant un signe précoce de cancer en voie de formation. On relève dans leur mémoire un fait qui n'a pas été signalé depuis : dans chaque

prolongement interpapillaire, ils décrivent une disposition concentrique de cellules, formées de deux zones : l'une centrale, de dégénérescence ; l'autre périphérique de prolifération.

En 1889 et en 1890, paraissent les travaux de Darier (111) et de son élève Wickham (541 à 543). Ils exposent la thèse de l'origine parasitaire de l'affection et ils assimilent les cellules claires à des coccidies ou psorospermies. Mais en défendant cette idée ils sont amenés à préciser les caractères de ces cellules et apportent ainsi une contribution importante à la connaissance de l'anatomie pathologique de l'affection. Dès lors, l'intérêt va se concentrer sur ces cellules improprement appelées de Paget, puisque cet auteur ne les a jamais décrites ni même jamais observées et que nous avons proposé d'appeler plus justement cellules de Darier (438) pour rappeler la part considérable que cet auteur a prise à leur étude.

Pour lui, il s'agit de cellules malpighiennes qui se gonflent, s'entourent d'une membrane, laquelle subit une kératinisation hâtive et anormale, pendant que le noyau, moins colorable, devient souvent bosselé ou se fragmente. Dans la couche cornée, lamelleuse et desquamante, les cellules qui ont subi cette altération sont nettement reconnaissables à leur forme globuleuse ou cystoïde. Les premiers auteurs les y recherchaient en traitant les squames par la potasse pour les éclaircir.

Au contraire, pour les auteurs qui admettent que la lésion cutanée n'est que le reflet d'un épithélioma plus bas situé elles ne sont que des cellules cancéreuses émigrées. C'est la théorie soutenue par Jacobæus (239), Schambacher (448), Kyrle (284), Jonas (248), Ribbert (422 à 425), Arzt et Kren (15), MM. Masson (352) et Pautrier (399 à 404).

Aussi, pendant ces dernières années, c'est à la cellule de Darier que les anatomo-pathologistes ont accordé toute leur attention, les autres lésions histologiques observées dans la maladie de Paget leur semblant suffisamment connues.

I. Description topographique des lésions.

Les lésions histologiques qu'on observe (Planche III, fig. 1) sont absolument caractéristiques. Elles portent sur l'épiderme et le derme. Les lésions de l'épiderme sont tout à fait spéciales et telles qu'on ne les rencontre dans aucune autre affection. Elles sont accompagnées de lésions dermiques qui en elles mêmes n'ont rien de caractéristiques. Enfin, dans certains cas, on peut observer en dessous des lésions cutanées un cancer. Généralement c'est un cancer de type spécial, dit *cancer des dyskératoses*, dans quelques cas on peut rencontrer le type habituel des néoplasmes du sein : le cancer glandulaire.

A) LES LÉSIONS EPIDERMQUES

Lorsqu'on examine une coupe qui intéresse à la fois la peau saine, le bourrelet périphérique et les surfaces squameuses (Planche III, fig. 1), on constate que l'épiderme est épaissi dans son ensemble, la couche cornée est lamelleuse, la couche granuleuse bien conservée, le corps muqueux est hypertrophié et ses bourgeons interpapillaires sont élargis et allongés, plus ou moins suivant les points ; mais parfois à un degré très notable.

D'emblée, à l'examen du corps muqueux, même à l'aide d'un faible grossissement, on est frappé par la présence d'un grand nombre d'éléments anormaux qui lui donnent un aspect spécial (fig. 5). Ils sont semés comme au hasard, et l'on en trouve à toute hauteur depuis la couche basale jusqu'à la couche granuleuse. Ils se présentent comme des vacuoles contenant un corpuscule rond ou bosselé, lequel prend vivement les matières colorantes ; ils sont de dimensions variables, mais d'ordinaire plus gros qu'une cellule malpighienne.

Comme nous l'avons déjà dit, ces cellules anormales sont irrégulièrement réparties. On en trouve dans toutes les couches de l'épiderme. Par endroits, elles remplacent toutes les cellules de la basale. Ailleurs, on peut en rencontrer dans la granuleuse, où, avec leur taille considérable et leur énorme



FIG. 5. — Aspect histologique de la maladie de Paget. On voit les grosses cellules dyskératosiques dans un épiderme extrêmement remanié, au-dessous la couche de granulome. Gross. 110.

noyau, elles tranchent sur les cellules malpighiennes aplaties, chargées de granulations d'éléidine. Les éléments normaux sont tassés, comprimés. On retrouve ces cellules anormales jusque dans la couche cornée où elles sont parfaitement reconnaissables.

Lorsqu'on les examine plus attentivement on constate qu'elles paraissent limitées extérieurement par une membrane à double contour, exceptionnellement on peut voir des aspects

rappelant ceux d'un noyau épithélial accolé contre cette membrane, aspects qui pour Darier (49, T. III, p. 632, bas) attesteraient le siège intracellulaire du corps encapsulé. Dans la capsule et la remplissant incomplètement, on trouve un corps rond ou irrégulier renfermant parfois un noyau qui peut être étoilé et qui quelques fois est double ou triple. Rarement il y a un amas de noyaux au sein d'une substance granuleuse.

La présence de ces éléments si singuliers, si différents des cellules épithéliales qui les entourent, donne à la lésion un aspect spécial ; parfois leur abondance fait ressembler certains points à une dentelle. Dans ces cas on note une plus grande fragilité de la couche malpighienne dans les points où ces éléments sont nombreux.

Lorsqu'on étudie à un plus fort grossissement ces cellules claires on constate qu'elles sont dépourvues de filaments d'union et Darier lui-même a appelé « *ségrégation* » le phénomène d'isolement de ces cellules qui résulte de cette « *desmolyse* ». Cette évolution spéciale se traduit par une kératinisation du bord de la cellule qui lui fait prendre les aspects qu'on a désignés sous les noms de « *corps ronds* » ou de « *cellules à manteaux*. »

C'est ainsi que se présentent à un premier examen ces cellules que Darier (49, T. I, p. 106) avait proposé de nommer « *cellules dyskératosiques* » et qu'on désigne souvent si improprement sous le nom de cellules de Paget.

Lorsque la coupe examinée intéresse un point exulcéré on constate soit que l'épiderme manque complètement, soit qu'au contraire il est profondément bouleversé dans sa structure. Il est alors nécessairement aminci et réduit parfois à 4 ou 5 ou même à 2 ou 3 rangées de cellules. Par l'abondance des formes dyskératosiques en ces points et la rupture corrélative des filaments d'union, par la présence aussi de très nombreuses cellules migratrices qui ont afflué, la couche épithéliale y présente un aspect désorganisé et désordonné. Les bourgeons interpapillaires sont ou effacés, ou hypertrophiés et plongeants, comme s'ils se préparaient à la végétation épithéliomateuse. On y a rencontré des globes épidermiques isolés.

En dessous de ces lésions épidermiques spéciales on trouve des lésions du derme qui n'ont rien de caractéristique.

B) LES LÉSIONS DERMiques

Le derme est le siège d'une très abondante infiltration d'éléments qui sont, pour la plupart, de belles cellules plasmatiques. Cette infiltration forme une zone continue et relativement peu épaisse à la base des papilles (fig. 18), ce qui explique l'induration papyracée notée en clinique. Sous les surfaces érosives ou ulcéreuses, on rencontre de nombreux leucocytes mêlés aux plasmazellen et en ces points l'infiltration est plus profonde. Les vaisseaux sanguins sont élargis et leurs parois sont enflammées. Les conduits glandulaires sudoripares et les follicules pileux ont souvent disparu ; quand on en retrouve, leur portion supérieure est dilatée et renferme aussi des cellules dyskératosiques. Lorsque la coupe intéresse un canal galactophore on y constate également des lésions qui pour Lecène (in thèse de Mlle O. Dobkevitch, 138) sont constantes. Leur paroi est le siège d'une hyperplasie ; tantôt on trouve de véritables végétations, qui forment des sortes de villosités intra-canaliculaires ; tantôt l'épithélium est hyperplasié dans son ensemble, et il arrive même à remplir complètement la lumière du canal. Les cellules de l'épithélium sont irrégulières, volumineuses ; elles présentent de nombreuses monstruosités et rappellent ainsi les cellules de Darier. L'aspect de ces canaux ressemblerait étroitement à celui d'un boyau cancéreux si l'on n'y retrouvait pas une lumière, une couche élastique intacte et une couronne de cellules myo-épithéliales. La partie terminale est très dilatée. Le tissu conjonctif qui entoure les canaux galactophores est le siège d'une infiltration à laquelle succède une sclérose qui explique la rétraction du mamelon.

Nous avons fait remarquer (343) que lorsqu'on réalise une coupe histologique intéressant toute la lésion cutanée on peut

constater que les aspects qu'on observe sont très différents suivant les points examinés. Par endroits, on trouve une hypertrophie de la couche de Malpighi avec présence de cellules dyskératosiques. Ailleurs, au contraire, l'épiderme est très aminci et cet amincissement tend même vers l'ulcération. Au contraire, en d'autres points l'épiderme semble normal, on n'y trouve aucune lésion et on n'y rencontre même pas de cellules dyskératosiques. Il existe donc bien des points tout à fait normaux d'aspect et par conséquent toute la peau n'est pas envahie par l'affection.

C) LE CANCER SOUS-JACENT

Ainsi que nous le verrons plus loin, au paragraphe évolution du Chapitre intitulé : Etude Clinique, le développement d'un cancer du sein sous la lésion cutanée de la maladie de Paget, apparaît, pour ainsi dire, comme la terminaison habituelle de l'affection. A l'examen macroscopique d'une pièce opératoire ou d'autopsie on constate qu'il débute soit sous le mamelon rétracté, soit en un point quelconque de l'ulcération, soit même, exceptionnellement il est vrai, en profondeur dans la glande mammaire. Il pénètre le sein et donne lieu à une tumeur dure, squirrheuse. Les métastases ganglionnaires sont de règle dans le creux axillaire et la région sus-claviculaire.

Généralement ce cancer est d'un type spécial : c'est le *cancer des dyskératoses*. Nous l'avons longuement étudié dans la première partie de cet ouvrage (Chapitre III). Nous nous dispenserons donc de nous étendre plus longuement sur ce sujet et nous nous bornerons à rappeler ses caractères spéciaux. Il naît soit dans l'épiderme de recouvrement, soit dans les galactophores, qui sont dilatés et bordés par un épithélium dont les cellules sont en dyskératinisation. Lorsqu'une coupe intéresse un des canaux, il semble que le cancer du canal vient s'étaler en surface sur la peau (fig. 13) et se prolonge dans celle-ci par les lésions épidermiques et dermiques que nous

avons décrites ci-dessus. Les boyaux épithéliomateux sont d'architecture variée, lobulés ou disposés en cordons pleins (fig. 15 et planche I, fig. 2). Les éléments constitutants ne sont ni spino-cellulaires, ni baso-cellulaires ; ils ne présentent pas les filaments d'union des cellules du corps muqueux de Malpighi rappelant en cela les phénomènes d'acantholyse de la maladie de Paget.

Dans quelques cas pourtant, ce n'est pas cette forme qu'on observe, mais une des formes habituelles de l'épithélioma de la glande mammaire. Nous ne décrivons pas les aspects sous lesquels il se présente et qui sont bien connus. Nous signalerons simplement que les auteurs écrivent que le cancer glandulaire de la maladie de Paget est semblable à celui que l'on observe habituellement. Or, dans un cas que nous étudierons plus loin (Observat. VII), il nous a semblé que même cette forme de néoplasme présentait des caractères spéciaux sur lesquels nous reviendrons au chapitre VI.

II. Etude systématique des lésions.

Nous venons de voir que l'étude à un faible grossissement d'une coupe topographique de maladie de Paget montrait l'existence de lésions épidermiques et de lésions dermiques. Nous allons maintenant étudier de plus près la nature de ces lésions dont certaines ont une importance considérable pour l'examen critique des théories pathogéniques.

A) LESIONS EPIDERMQUES

Ce sont les plus importantes ainsi que nous venons de le dire et elles sont bien spéciales à l'affection. Elle sont caractérisées par un remaniement cellulaire qui, en certains points,

est un véritable bouleversement et par l'apparition d'éléments nouveaux : les cellules de Darier. L'épiderme est presque partout le siège d'une prolifération des éléments typiques, avec épaississement considérable, hyperacanthose, étranglement partiel des papilles, hyperplasie qui accompagne presque toujours la présence des cellules de Darier.

1^o Le Remaniement cellulaire.

Au niveau d'une lésion mamelonnaire de maladie de Paget, l'examen histologique montre un épiderme généralement épaissi (sauf dans les points où siègent les exulcérations). Lorsqu'on examine une coupe en allant de la partie saine vers la partie malade on constate une inclinaison brusque de la couche basale à la suite de laquelle on trouve un épaississement de l'épiderme (fig. 13). Wickham (541, p. 52, bas) écrivait que cet épaississement est considérable et correspond fort bien au léger bourrelet périphérique qu'on retrouve sur le vivant. En réalité, cet épaississement nous a paru assez variable. Parfois il n'atteint que cinq ou six fois l'épaisseur habituelle de l'épiderme, d'autres fois, au contraire, il a une importance beaucoup plus grande. Sur une coupe qui intéresse le bord de la lésion, cet épaississement correspond certainement au bourrelet observé cliniquement. Mais nous avons dit précédemment qu'on pouvait, sur une coupe prise en pleine lésion érythémateuse, voir à côté de zones franchement malades d'autres en apparence parfaitement saine. On peut donc très bien sur un prélèvement fait en plein centre des lésions observer des épaississements brusques. Leur étendue est essentiellement variable, parfois ils peuvent tenir dans un seul champ microscopique ainsi que le signale Wickham (loc. cit, p. 53).

En bordure de la plaque mamelonnaire et en tous les points où les lésions n'en sont qu'à leur début, tout se borne à cet épaississement épidermique et aux altérations cellulaires. Lorsque la lésion au premier degré occupe une assez large surface, la desquamation qui peut la recouvrir est nettement visible (fig. 18). Dans tous les points épaissis on peut généra-

lement distinguer dans l'épiderme une couche desquamante, une couche granuleuse à kératohyaline et une couche épineuse, compactes, distinctes et reconnaissables.

Dans la couche desquamante, qui répond au stratum corné, on trouve fréquemment des cellules de Darier, parfaitement reconnaissables. Elle peut également être formée d'éléments polyédriques qui n'ont pas subi la kératinisation, mais qui ont conservé un noyau clair, encore arrondi. Ou bien encore, elle est formée d'une accumulation de cellules globuleuses encore nucléées, disposées irrégulièrement les unes contre les autres au centre des cellules aplaties.

La couche granuleuse est d'apparence normale ou bien au contraire elle est épaissie. La kératohyaline peut y être abondante. Lorsque la couche desquamante fait défaut la couche la plus extérieure de l'épithélium est formée par des cellules globuleuses, tassées les unes contre les autres, à exoplasme plus ou moins manifeste, à noyaux généralement gros et pauvres en chromatine. En ces points il est impossible de reconnaître la couche granuleuse, il n'y a point de kératohyaline ni de kératine.

Le corps muqueux de Malpighi est représenté par des couches bouleversées par une acantholyse et une desmolyse générale. A côté de cellules ne présentant pas d'altérations de structure, en particulier qui n'offrent nulle part de vésiculisation ou de dégénérescence et qui sont seulement un peu tassées, on trouve des cellules en desmolyse ou même qui ont subi le phénomène de la ségrégation. Le nombre des cellules d'apparence normale est augmenté, ce qui épaissit l'épiderme. Entre elles on peut voir flotter d'autres cellules vacuolisées, isolées, dégénérées. L'opinion générale des auteurs est que les cellules du corps muqueux ont un aspect normal. Nous ne pouvons pas être aussi catégorique. Pour nous, au contraire, elles sont presque toujours, sinon toujours, anormales. Si on y retrouve bien les filaments d'union, il faut tout de même reconnaître et signaler leur irrégularité constante. De plus leur taille est variable, le noyau parfois énorme en un point est ailleurs plus petit. On ne retrouve jamais l'ordonnance régulière habituelle du corps muqueux de Malpighi, mais on

constate toujours une irrégularité de forme et un bouleversement sur lesquels nous croyons devoir attirer l'attention, car nous ne les avons guère retrouvés dans les descriptions des auteurs.

Les cellules de Darier sont soit isolées, soit réunies en nids de plusieurs évoquant l'idée des groupements en thèque des nævi sans les reproduire toutefois. Lorsqu'elles sont groupées, ces cellules sont soit adossées les unes aux autres, soit incluses les unes dans les autres, comme si la division hâtive avait été incomplète. C'est dans ce cas qu'on trouve les aspects dits de cellules à manteaux où plusieurs cellules sont incluses dans une autre dont le protoplasme et le noyau sont refoulés à la périphérie. Les cellules malpighiennes voisines sont alors refoulées, écrasées, constituant une sorte de coque à une ou plusieurs cellules de Darier. Parfois la cellule de Darier semble avoir pénétré dans une cellule normale, mais un examen attentif montre que celle-ci ne l'entoure jamais complètement.

Quand les cellules de Darier sont très abondantes elles donnent à l'épiderme un aspect bouleversé (fig. 8 et 20). Mais, fait essentiel dans ce cas, sa limite profonde est toujours nette : si distendue et si étirée que soit la couche basale soulevée par ces cellules faisant saillie dans le derme, elle ne présente aucune discontinuité.

Enfin, la ségrégation est toujours unicellulaire, notamment sur les bords des lésions, et ne donne jamais lieu à des groupements en thèques bien isolés comme cela se voit dans les nævi (Darier, 119).

On peut, au premier stade de l'affection, observer des lésions épidermiques encore plus minimes, puisqu'elles se bornent à la présence de cellules claires. Ainsi dans un cas de Lecène (rapporté in thèse de Mlle O. S. Dobkevitch, 138 p. 22) un fragment prélevé en bordure de l'ulcération cutanée montrait à un faible grossissement, à côté d'une infiltration abondante du derme, un épiderme qui n'était pas hyperplasié, qui paraissait normal, non épaissi, bien limité, mais qui présentait cependant de petites taches claires de place en place. Le fort grossissement montrait que ces taches claires étaient des cel-

lules de Darier, volumineuses, ségrégées, vacuolaires, siégeant dans la couche basale et la couche moyenne de l'épiderme. La couche de Malpighi était nette et continue. Ce cas met en évidence la possibilité de l'existence de cellules monstrueuses atypiques, en l'absence de toute hyperplasie.

A un degré plus avancé, l'examen histologique des lésions montre que la couche cornée et les couches supérieures du corps muqueux n'existent plus. Il ne reste de l'épiderme que deux ou trois rangées de cellules, très altérées dans leur forme et leur structure. On ne distingue plus la régularité de leur agencement. Elles sont augmentées de volume présentent une masse nucléaire assez accentuée et ont perdu leurs filaments d'union. La limite inférieure du corps muqueux ne se distingue presque plus. Les papilles sont en partie effacées et dans le corps papillaire il existe une couche épaisse de cellules embryonnaires qui, au niveau de l'épiderme, se mêlent aux cellules de Malpighi.

Enfin, pour en finir avec les altérations de l'épiderme dues au remaniement cellulaire, signalons que Wickham (541 et 543) avait décrit des *points de régénérescence*. Il les avait observés en dehors des régions squameuses et exulcérées croûteuses, aux points où l'on trouve des surfaces plus lisses et unies, moins rouges, plutôt roses, et assez souples. En ces points il avait vu au-dessus d'une inflammation dermique, d'une intensité égale à celle des lésions du premier degré, un épiderme relativement sain, augmenté de volume il est vrai, présentant des prolongements interpapillaires accentués, quelques cellules migratrices et fort peu de cellules de Darier. Les lésions se réduisaient simplement à l'existence d'une couche de cellules embryonnaires dans le corps papillaire. Il estimait que cet état ne pouvait être interprété que par la théorie parasitaire et caractérisait une régénérescence due à la réaction des tissus vis-à-vis des psorospermies qui s'étaient peu à peu éliminées de ces points relativement en voie de guérison et pseudocicatriciels. Il est infiniment probable qu'il s'agissait tout simplement de points correspondant au stade initial des lésions, comparables à ceux décrits par Mlle O. Dobkevitch et rappelés ci-dessus.

2° La cellule de Darier.

Lorsqu'on examine une coupe histologique de maladie de Paget, on trouve, dans toute la hauteur de l'épiderme depuis la couche basale jusqu'à la couche desquamée, des cellules claires, soit isolées soit groupées comme nous l'avons déjà dit. Ce sont les cellules de Darier.

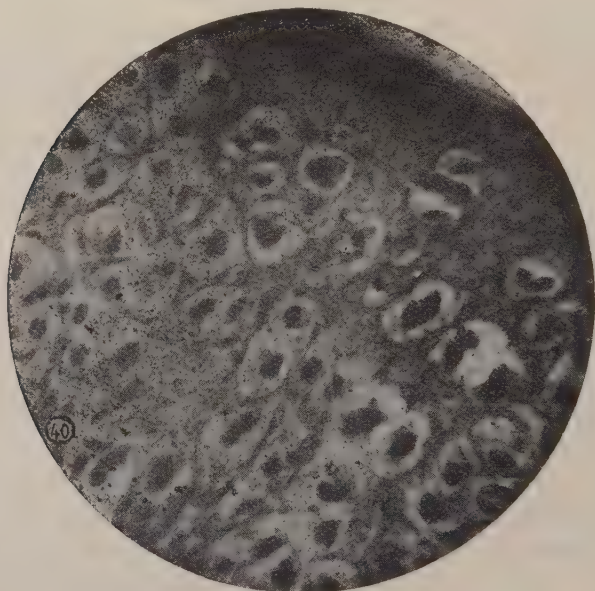


FIG. 6. — Les cellules de Darier à un fort grossissement (250 diam.).

Leur lésion principale consiste en une disparition des filaments d'union ou « *desmolyse* » complète ; le cytoplasme finement granuleux, quelquefois vacuolisé, se rétracte en une masse arrondie, ovoïde, fusiforme ou déchiquetée, au sein d'une logette arrondie ou bosselée, dont elle est séparée par un espace clair ; les noyaux ne sont pas très hypertrophiés, mais déformés, plus colorables, quelquefois double ou triple (fig. 1 et 6). Les aspects d' « *inclusions* » dits « *cellules à man-*

teaux » que nous avons déjà signalés sont rares dans l'épiderme de surface.

Il s'agit là d'un phénomène appelé par Darier (49, T. I, p. 106) *dyskératose*, qu'il serait plus exact grammaticalement parlant d'appeler *dyskératinisation*. Ces termes évoquent « des altérations épithéliales dans lesquelles un certain nombre de cellules malpighiennes s'isolent et se différencient de leurs voisines, n'évoluent plus comme leurs congénères vers une kératinisation normale, mais subissent individuellement des modifications morphologiques et chimiques spéciales ». Cet isolement de certaines cellules malpighiennes a été désigné, toujours par le même auteur, sous le nom de « *ségrégation* », il résulte d'une disparition de leurs filaments d'union qui est la « *desmolyse* » ou d'un autre processus. Darier fait remarquer (122) que la différenciation des cellules ségrégées est plutôt une « *dédifférenciation* » en ce que les éléments perdent une partie de leurs caractères spécifiques.

Pour Darier, l'origine de ces cellules est une viciation de l'évolution normale des cellules de l'épiderme, qui est le processus de la kératinisation. Elles sont, pour lui, partiellement kératinisées ce qui explique qu'on peut encore les voir dans les squames après éclaircissement par la potasse à 40 %. C'est la kératinisation de leurs bords qui leur donne l'apparence des corps ronds ou des cellules à manteaux. Pour Unna la transformation qu'elles subissent est due à un œdème épithélial particulier.

Quoiqu'il en soit de leur origine, elles se présentent comme des cellules plus grandes que les cellules épidermiques normales, de forme polyédrique ou ronde, la plupart sont claires, elles ont souvent un protoplasme renfermant de nombreuses vacuoles qui contiendraient fréquemment du glycogène sous forme de grains ou de gouttes, (Arnd, 11). La structure des cellules de l'épiderme n'y est plus reconnaissable. Elles n'ont plus de filaments d'union. Dans beaucoup on constate que les noyaux sont repoussés à la périphérie par les vacuoles, parfois comprimés par elles ce qui leur donne un aspect en croissant. Le noyau est toujours très riche en chromatine. Parfois le protoplasme de ces cellules passe par endroits sans limites

nettes dans celui des cellules limitrophes, de sorte que des ponts protoplasmiques plus ou moins larges se forment entre les cellules. On observe dans certaines d'entre elles des mitoses anormales, parfois en petit nombre dans une préparation, d'autres fois extrêmement nombreuses.

Le gonflement des cellules claires et la disparition des filaments d'union semblent ici marcher de pair. Plus la cellule est grande plus la séparation est complète avec les cellules limitrophes. Elle apparaît alors lisse et généralement ronde.

A côté de noyaux comprimés en forme de croissant et de ceux en mitose, on trouve des noyaux géants, pycnotiques et irréguliers.

Entre les cellules de Darier on pourrait trouver un nombre variable de leucocytes, qui cependant ne se confondraient jamais avec leur protoplasme et resteraient absolument indépendants (von Winiwarter).

Le relâchement des cellules mène à la formation d'un important système de lacunes et de cavités. Celles-ci sont distinctes des formations vésiculaires intercellulaires car au niveau des cellules de Darier, il n'y a jamais de fentes lymphatiques élargies, elles sont au contraire plutôt rétrécies.

Les cellules de Darier forment, entre les autres cellules malpighiennes qui ont conservé leurs filaments d'union, des nids cellulaires. M. O. Gans (184) dit que dans les points où la structure épidermique normale est conservée jusqu'aux couches superficielles, il se forme une couche plus cornée, dans laquelle de nombreuses cellules de Darier sont enfermées.

Duhring et Wile (152) ont signalé une disposition spéciale des cellules qui se groupent en une zone particulière : sur les coupes, on voit immédiatement au-dessus du corps papillaire plusieurs couches de cellules peu modifiées, auxquelles succèdent plusieurs couches de cellules de Darier. Celles-ci forment alors une lacune claire, au dessus de laquelle on retrouve de nouveau une couche plus compacte qui se termine par la couche cornée. Nous n'avons jamais retrouvé cette disposition.

Tels sont les renseignements que l'on obtient en examinant des coupes traitées par les techniques histologiques courantes. Certains auteurs ont étudié de plus près la cytologie des cellules de Darier. Arnd (11) croit pouvoir établir un rapport étroit entre l'apparition du glycogène et leur développement. Au début de l'altération épithéliale, il apparaît sur les coupes dans les couches de cellules épineuses, des cellules qui s'isolent. Elles ne se distinguent des cellules limitrophes que par leur protoplasme plus clair, leur taille plus grande et l'augmentation de volume de leurs noyaux. Dans ces cellules on observe l'apparition des premiers grains de glycogène. Plus ces grains augmentent, plus les cellules perdent leur forme habituelle pour devenir presque rondes : en même temps elles apparaissent gonflées. La quantité de protoplasme colorable diminue de plus en plus parce que le glycogène le remplace. Finalement, on observe la formation de véritables cellules claires vésiculaires du type de Darier, avec des contours nets et sans filaments d'union.

Comme le glycogène se rencontre normalement dans l'épiderme et dans les formations annexes de la peau, ainsi que l'ont vu Gierke, Lombardo et beaucoup d'autres auteurs, on pourrait donc considérer les cellules de Darier comme des cellules épidermiques transformées.

On a considéré la surcharge glycogénique comme la manifestation d'un état anormal d'irritation (et dans le cas de la maladie de Paget pour beaucoup d'auteurs il s'agirait d'un état analogue, suivi ensuite de processus dégénératifs). Ainsi, les recherches sur le cancer expérimental du goudron ont montré des processus analogues à Bloch, à Dreifuss et à d'autres auteurs. De plus, on a voulu établir des rapports entre la croissance rapide et la surcharge glycogénique (Waterman). Les constatations faites par Arnd seraient donc du plus haut intérêt. Malheureusement, on a mis en doute la spécificité des méthodes de recherche du glycogène. Signalons d'ailleurs qu'avant les recherches de Arnd, Grisel et Salmon (202) avaient recherché le glycogène dans les cellules épidermiques par la méthode de Brault.

Dans un cas de maladie de Paget, Darier (119) a vu des cellules dyskératosiques présentant une forte pigmentation alors que les cellules voisines n'en présentaient pas. Cette observation lui a fourni un argument de plus pour rapprocher l'affection des maladies næviques.

M. Civatte (93 p. 308) a observé dans le protoplasme éclairci et gonflé d'une cellule de Darier un filament de Herxheimer très reconnaissable. Il y voit la signature de l'origine malpighienne de la cellule. (Il s'agissait dans ce cas d'une maladie de Paget extramamelonnaire)

B) LÉSIONS DERMÍQUES

Nous avons déjà dit qu'à côté des lésions épidermiques spéciales on trouvait toujours dans la maladie de Paget des lésions dermiques. Le derme est constamment le siège d'une infiltration abondante. Il existe également des lésions vasculaires, sur lesquelles on n'a pas assez insisté à notre avis, et des altérations du tissu conjonctif. On a décrit des lésions nerveuses. Enfin, on trouve des altérations des glandes annexes de la peau et des canaux galactophores.

1° L'infiltration.

La couche superficielle du derme est le siège d'une infiltration cellulaire assez dense.

Cette infiltration, pour Darier, est composée exclusivement de plasmocytes (119 p. 173), qui, par places, s'accumulent en nodules. En réalité, elle est formée de cellules rondes, qui sont surtout des plasmocytes, mais on peut aussi y trouver quelques rares lymphocytes et des polynucléaires.

Pour décrire cette infiltration il faut d'ailleurs distinguer les points examinés suivant l'intensité des lésions épidermiques sus-jacentes. Au-dessous des régions où l'épiderme est généralement épaissi, avec une hyperkératose accentuée, on cons-

tate seulement une infiltration cellulaire légère. Au contraire en dessous des points où existe une plus forte prolifération épidermique, on trouve une infiltration cellulaire diffuse, composée surtout de lymphocytes et de plasmocytes. Les plasmocytes accidentellement se groupent en foyers (Unna), ou bien au contraire restent isolés (Dietrich). Sous les surfaces érosives ou ulcéreuses, de nombreux leucocytes se mêlent aux plasmocytes et l'infiltration est plus profonde (Darier 49, T. 3, p. 634).

Cette barrière cellulaire d'infiltration correspond tout à fait à celle qu'on observe si souvent au stade de début des cancers. M. O. Gans (184) la considère comme une réaction du tissu conjonctif contre l'irritation. Pour lui, elle peut provenir soit de l'épiderme lésé, soit directement d'une cause encore inconnue.

Dans un cas de M. Audry (22) il existait une abondance extraordinaire de pigment, le plus souvent sous forme de gros blocs et de fines granulations injectant les corps cellulaires, ce pigment était presque toujours intracellulaire. Il était logé dans des cellules qui appartenaient manifestement à l'infiltrat néoplasique sous-épithélial ; il s'y retrouvait assez profondément dans les nappes qui s'étendaient entre les minces prolongements malpighiens projetés en profondeur. Ce pigment se retrouvait aussi dans des cellules qui étaient certainement des cellules lymphatiques ; elles se trouvaient dans certaines papilles qui avaient échappé à l'envahissement des cellules néoplasiques.

2° Les lésions vasculaires.

Au-dessous de la couche d'infiltration et souvent même mêlés à elle, on trouve des vaisseaux coupés généralement dans tous les sens, mais souvent aussi coupés en long et se dirigeant verticalement vers la surface. Ces vaisseaux ne semblent pas particulièrement altérés, mais ils sont en nombre considérable. Ils sont beaucoup plus volumineux que les vaisseaux normaux du derme et présentent parfois de véritables

lacunes étoilées. Il s'agit assez souvent de vaisseaux sanguins, mais encore plus souvent de lymphatiques dilatés. Les parois de ces vaisseaux sont extrêmement minces et semblent constituées par une seule couche de cellules dont les noyaux font saillie à l'intérieur de la lumière. Dans celle-ci on trouve un coagulum plus ou moins rétracté et contenant toujours à son intérieur des polynucléaires.

Ces vaisseaux dilatés sont en nombre vraiment impressionnant. Ils semblent constituer une sorte de réseau lymphatique sous la lésion, réseau excessivement développé d'ailleurs. Cette couche vasculaire est particulièrement importante sous la couche d'inflammation.

Dans toutes les préparations que nous avons eu l'occasion d'examiner nous avons toujours retrouvé ces lésions vasculaires, dans quelques unes seulement elles n'étaient pas aussi nettes.

Signalons toutefois que M. S. Handley (208) prétend que les lymphatiques du derme sont souvent obturés, celui-ci est alors infiltré d'un œdème dur, les vaisseaux blancs sont infiltrés et obstrués et subissent le processus de sclérose péri-lymphatique ordinaire.

3° Les lésions nerveuses.

A notre connaissance elles n'ont été signalées que par C. Vignolo-Lutati (530). Il les a étudiées chez une malade de 70 ans qui avait depuis 20 ans une maladie de Paget sur le sein gauche. Il a constaté dans le plexus nerveux superficiel ou sous-papillaire une atrophie évidente de quelques fibres nerveuses, parfois aussi leur disparition complète consécutive-ment à une périnévrite et à une névrite interstitielle. Des lésions analogues, mais à un degré moindre, existaient dans le plexus nerveux profond. Il n'a pas constaté de lésions particulières des terminaisons nerveuses.

En se basant sur les résultats de son examen, Vignolo-Lutati proposait les théories suivantes pour expliquer la maladie de Paget :

Dystrophie de l'épiderme due à des troubles nerveux provoqués par auto-intoxication. Partant de cette hypothèse, on peut regarder comme primaires les lésions des troncs nerveux du plexus profond et admettre que l'expansion de ces lésions est lente en raison de la chronicité de la maladie.

Dystrophie congénitale de l'épiderme restée à l'état latent jusqu'au moment où, sous l'influence de causes particulièrement favorables tout à fait inconnues, elle fait son apparition. Dans ce cas, toutes les lésions histo-pathologiques secondaires seraient consécutives aux altérations de l'épiderme.

Des irritations extérieures (rhagades du mamelon chez la malade de l'observation) ont pu provoquer des lésions dermiques superficielles successives qui ont gagné d'abord le plexus nerveux superficiel et, par contiguïté, le plexus nerveux profond de la peau.

Les phénomènes de dégénérescence seraient par conséquent secondaires au développement lent du processus dans le derme.

4° Les lésions des glandes annexes de la peau.

Les glandes sébacées et les glandes sudoripares montrent la plupart du temps des conduits de sécrétion élargis. M. Zieler (561) mentionne des altérations en forme de prolifération et de stratification des épithéliums qui peuvent aller jusqu'à une oblitération complète de la lumière et même aboutir à des formations papillaires revêtues d'une couverture épithéliale à plusieurs couches. Il a constaté également un élargissement des conduits dans les pelotons isolés des glandes sudoripares. Ces altérations peuvent aboutir à une destruction de la structure primitive.

Les phanères sont influencés par la transformation de l'épiderme. Souvent les follicules pileux ont disparu. Quand ils existent, leur partie supérieure est dilatée et renferme des cellules en dyskératose.

5° Les altérations des canaux galactophores.

Dans ce paragraphe nous n'envisageons bien entendu que les cas où la maladie reste cantonnée à l'épiderme et où il n'existe encore aucune tumeur sous-jacente.

Dans ces cas, Lecène a trouvé des altérations des canaux galactophores qui ont été décrites dans la thèse de Mlle O. Dobkevitch (138). Elles existaient dans tous les cas qui y sont rapportés.

La paroi des galactophores est le siège d'une abondante hyperplasie, soit sous forme de villosités intracanaliculaires encore typiques, soit, le plus constamment, sous forme d'un épaississement considérable, distendant le conduit, l'oblitérant complètement ; cette paroi est composée de cellules irrégulières, souvent volumineuses, vacuolaires, rappelant les cellules de Darier, présentant de nombreuses monstruosité, des mitoses fréquemment atypiques témoignant d'une abondante prolifération. Les cellules sont parfois groupées en logettes qui délimitent des éléments aplatis, distendus, fortement colorés. La lumière contient des cellules desquamées, plus ou moins nécrosées.

« N'étaient la disposition générale des cellules, l'existence d'une lumière, d'une ceinture de cellules myo-épithéliales, d'une couche élastique intacte, qui montrent bien qu'il s'agit de galactophores ; on pourrait prendre ces conduits pour des cordons cancéreux. Les galactophores sont le centre d'une infiltration plasmocytaire abondante et d'une réaction fibreuse assez marquée, surtout au voisinage du mamelon ».

Cette transformation s'étend en surface le long des canaux galactophores, parfois très profondément jusqu'aux acini qui sont généralement respectés ; mais qui peuvent être envahis, envahissement qui est indiscutablement secondaire.

6° Les lésions du tissu conjonctif et du tissu élastique.

Il y a longtemps que la sclérose du tissu conjonctif a été signalée, puisque Duhring et Wile (152) l'avaient déjà vue.

Wickham (542) et Lindt (305) l'ont également remarquée. Elle explique la rétraction du mamelon. En effet, il y a d'abord une infiltration puis ensuite une sclérose du tissu conjonctif qui entoure les canaux galactophores. Mlle O. Dobkevitch a signalé que ceux-ci étaient le centre d'une réaction fibreuse marquée, surtout au voisinage du mamelon.

D'après C. Vignolo-Lutati (530) le tissu élastique est atrophique ou remanié, en partie détruit et par endroits comme comprimé. MM. Drake et Whitfield (141) signalent également des altérations du tissu élastique dans la région de l'infiltration cellulaire : il est désorganisé et par place le réseau en filet est mis en pièces, ce qui lui donne un aspect raréfié. On ne voit plus que les fibres les plus fines. Les auteurs donnent d'ailleurs une microphotographie de ces lésions. Il s'agissait dans ce cas d'une maladie de Paget extramammaire (localisation vulvaire).

CHAPITRE III

Etude clinique de la localisation mammaire.

Cliniquement, on peut définir la maladie de Paget comme une : « Plaque rouge vif, à extension périphérique progressive lente, ressemblant au premier abord à de l'eczéma, à bords nettement arrêtés, un peu saillants, avec légère induration parcheminée sous-jacente. Siège au mamelon : la tumeur consécutive envahit le sein. » (Brocq, 68, T. I, p. 120).

On ne sait rien de positif sur son étiologie et on ne peut relever généralement que des circonstances étiologiques assez banales. On l'observe surtout, d'après Darier (49, T. 3, p. 628), en Angleterre et en Amérique, mais elle ne semble pas aussi rare en France et dans les autres pays de l'Europe que le disait cet auteur en 1900 (loc. cit.). A cette époque et toujours d'après lui, c'est à peine si une centaine de cas avaient été publiés. Aujourd'hui, l'affection n'est certainement plus méconnue comme elle pouvait l'être à ce moment là. Mais, les auteurs ne publient plus les cas qu'ils observent car la curiosité semble émoussée à son endroit et elle a perdu maintenant son caractère d'affection rare ou curieuse. Aussi il est impossible de faire une statistique exacte de sa fréquence en

se basant sur les cas qu'on peut trouver dans la littérature médicale. A titre d'indication, nous rapporterons un chiffre de M. Sekiguchi (464) qui, voulant se faire une idée de la fréquence relative des affections extramamelonnaires, en avait trouvées trente et une contre 163 mamelonnaires. Il est bien évident que de nombreux cas classiques du sein ont échappé à cet auteur.

Elle atteint presque exclusivement les femmes le plus souvent vers l'époque de la ménopause, ou tout au moins après l'âge de 40 ans. On peut l'observer d'ailleurs chez des femmes beaucoup plus jeunes, ainsi la malade de Malcolm Morriss (373) n'avait que 23 ans. Et également chez des femmes beaucoup plus vieilles, la malade de Vignolo-Lutati (530) par exemple, avait 70 ans, c'était également l'âge des malades de Jamieson (246) et de Bargues (34). La malade de Stowers (491) avait 82 ans.

Dans la grande majorité des cas d'après Darier (49, T. 3, p. 628), l'affection occuperait le sein droit. Mais, Dupouy (155, p. 24) ayant réuni soixante-trois observations dans lesquelles le côté était indiqué, constate que dans vingt-six cas c'était le droit et dans trente-sept le gauche. On ne l'a jamais vue, d'après Darier, se développer sur les deux seins en même temps, mais fréquemment le mamelon du côté opposé présenterait des concrétions cornées. Dans un cas de Lenglet (294) pourtant le développement se serait fait simultanément des deux côtés.

Généralement, les femmes qui en sont atteintes ont eu des enfants et les ont allaités, et quelquefois le début a pu être rapporté à une grossesse antérieure, ainsi dans un cas de M. Audry (21) où il se fit au cours de la première gestation, à 25 ans. L'influence de l'allaitement pourrait peut-être être retenue dans certains cas, ainsi par exemple dans celui de Stowers (491) où l'on constate que les quatre enfants de la malade avaient été allaités exclusivement avec le sein malade et dans celui de Fisse (173) où l'allaitement de sept enfants s'était fait presque exclusivement avec le sein atteint. Elle pourrait également être invoquée lorsque les malades ont nourri de nombreux enfants, comme par exemple celle de

Bargues (34) qui en avait allaité 10, celle de Asselbergs (18) qui en avait allaité 11, celle de H. Morris (372) qui en avait allaité 7. On note également parfois, dans les observations publiées, des affections antérieures du mamelon ou de la glande mammaire : ainsi dans le cas de Gaucher et Bricout (187) le malade âgé de 47 ans présentait depuis l'âge de 20 ans une mammite chronique, dans le cas de Vignolo-Lutati (530) on relève l'existence de rhagades du mamelon, dans celui de M. Audry (21) l'existence antérieure d'abcès du sein, dans le cas d'O'Neill (392) la malade avait nourri huit enfants et chaque fois ses mamelons étaient fissurés.

Dans certains cas, les malades faisaient remonter le début de leurs lésions à des traumatismes. Celle de Marcorelles et Pizon (333) à la petite plaie qui résulta de l'arrachement répété d'un poil et qui ne se cicatrisa pas. Celle de MM. Gosset, Wallon et Bertrand (195) à un coup qui détermina une plaie. Celle de Cléjat et Espinasse (98) à une égratignure.

L'affection est excessivement rare chez l'homme.

L'hérédité et la contagion ne semblent jouer aucun rôle.

A. Symptomatologie.

La symptomatologie de la maladie de Paget tient toute entière dans la définition de Brocq que nous donnons en tête de ce chapitre. Etant donné l'allure bien spéciale qu'elle revêt, son siège, son évolution, il semble que le diagnostic en soit aisé. En fait, il l'est dans la plupart des cas à la période d'état, au *stade eczémaïde* des auteurs classiques. Mais il n'en est pas de même à la période initiale. A ce moment là l'affection n'a encore aucun de ses caractères cliniques spéciaux et il est pour nous impossible à cette période d'affirmer cliniquement le diagnostic.

1° Période de début.

Le début se fait dans la règle par le mamelon. Néanmoins, il peut également se faire par l'auréole. A ce stade l'aspect clinique de la maladie de Paget est diversement décrit par les auteurs.

D'après Darier (49, T. 3, p. 628), on observe, soit au sommet du mamelon, soit à la base, une croûte ou des végétations papillaires incrustées de corne. Ces productions sont grisâtres, sèches, très adhérentes, et se reproduisent incessamment si les malades les arrachent. Dans quelques cas, on a noté un suintement séreux très longtemps avant l'apparition de la croûte. La malade accuse des sensations de prurit, de picotements, de brûlure, qui provoquent le grattage, et au bout d'un temps variable, de quelques mois à plusieurs années, on s'aperçoit que la concrétion recouvre une gerçure, une exco-riation, ou une ulcération suintante et saignante, qui peut se cicatriser temporairement, mais ne tarde pas à se rouvrir et à devenir envahissante. Très habituellement et parfois dès le début, le mamelon tend à se rétracter et s'efface dans la suite. Lorsque par exception la maladie commence en pleine auréole ou en un autre point du corps, le début se fait par une tache érythémateuse et squameuse à rebord pâle légèrement surélevé.

Une fois constituée, la lésion s'étend de proche en proche sur l'auréole, puis sur la peau du sein dans une étendue variable ; jamais, quels que soient les traitements mis en œuvre, elle ne rétrocede ou ne guérit complètement. Elle se présente constamment sous un aspect identique et très caractéristique.

D'après Brocq (68, T. 2, p. 736), elle débute soit sous la forme d'une fissure, soit sous la forme d'une simple desquamation composée de petites concrétions cornées ou de fines croûtelles adhérentes avec rougeur des téguments et prurit ; puis elle gagne peu à peu tout le mamelon et l'auréole.

D'après Lecène et Lenormant (293, T. III, p. 627), la maladie de Paget débute au niveau du mamelon par l'apparition d'une croûte ou de végétations papillaires incrustées de corne,

ces croûtes sèches sont très adhérentes et se reproduisent incessamment si la malade les arrache. Au bout d'un temps variant de quelques mois à quelques années, apparaît une gerçure, ou une ulcération suintante et saignante qui peu à peu envahit en surface jusqu'à atteindre et dépasser toute l'étendue du mamelon.

Grandi (198) a noté un point hémorragique accompagné de sensation de brûlure avant l'ulcération initiale. Dans un cas de MM. Pautrier, Lévy et Salmon (329) un écoulement sanglant par le mamelon précéda l'apparition de la lésion.

Nous n'avons trouvé dans la littérature que deux observations de maladie de Paget au début, celles de M. G. Barbier (30 et 31) (¹). Nous avons eu la bonne fortune d'en observer personnellement deux cas (350) que nous allons rapporter.

Le premier a été observé chez une femme de 52 ans, il évoluait depuis trois mois environ. La lésion cutanée était minime, c'était une petite ulcération érythémato-squameuse, sèche, non douloureuse. Par contre il existait une rétraction très marquée du mamelon (fig. 7). La malade n'accusait aucun signe subjectif. L'examen clinique de la glande ne révélait aucun néoplasme sous-jacent perceptible, il n'y avait pas d'adénopathie.

OBSERVATION I (*Personnelle*, 350). — Mlle C... Marguerite, 52 ans, vient consulter pour une ulcération de l'auréole du sein droit, le 13 mai 1929.

On ne relève rien de particulier dans ses antécédents héréditaires, collatéraux ou personnels. Elle n'a jamais été malade.

L'affection actuelle a débuté il y a 3 mois environ. Elle a remarqué à ce moment-là sur le mamelon du sein droit une petite croûte

(¹) Nous ne tiendrons pas compte de l'observation de M. Dubreuilh (147) concernant une jeune femme de 32 ans dont la lésion remontait à six semaines. Il n'y a pas eu dans ce cas d'examen histologique et d'autre part dans la discussion qui suivit la présentation de la malade le diagnostic clinique fut mis en doute. Dans le cas de Savory (447), la malade faisait remonter à sept semaines le début de ses lésions, mais aucun examen histologique ne fut fait.

qui se formait puis s'éliminait rapidement. Au moment de sa chute il existait un léger suintement sanguin. La lésion n'aurait manifesté depuis trois mois aucune tendance à l'extension mais le mamelon s'est progressivement rétracté et a presque complètement disparu.

Etat actuel :

Le mamelon du sein droit n'existe presque plus, il ne persiste qu'un petit bourrelet circulaire. Au sommet de cette petite élevation



FIG. 7. — Photographie du sein droit de la malade de l'observation I. On remarquera la rétraction du mamelon qui a presque complètement disparu.

on trouve une petite ulcération de la dimension d'une lentille. Elle est érythémato-squameuse, sèche, non douloureuse (fig. 7).

On ne trouve aucune tumeur perceptible à la palpation dans le sein. L'ulcération ne repose pas sur une base indurée. Il n'existe aucun ganglion perceptible.

On considère l'affection comme un néoplasme baso-cellulaire. Avant de la traiter par la radiothérapie on décide de pratiquer une biopsie.

Examen histologique de la biopsie. — A l'examen des coupes, on voit de suite qu'il ne s'agit pas d'un épithélioma baso-cellulaire

(diagnostic clinique qui avait été porté). On constate l'existence d'un certain degré d'épaississement du corps muqueux de Malpighi qui est disposé un peu irrégulièrement, les papilles sont presque effacées. Dans quelques points pourtant, il a un aspect normal, tout au moins on voit des cellules épineuses polygonales et norma-

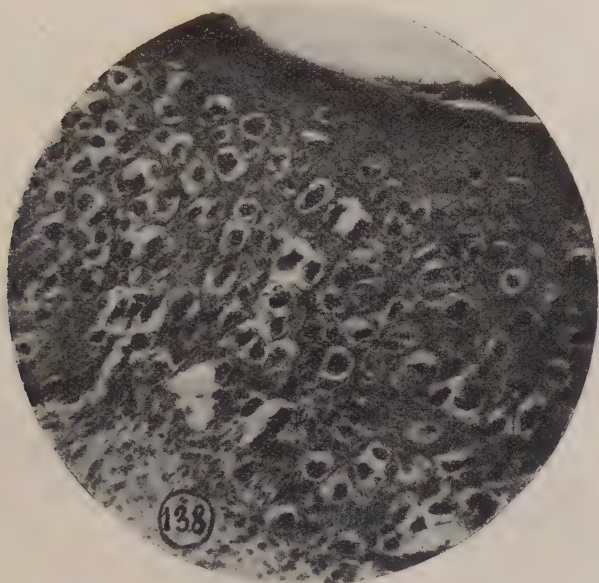


FIG. 8. — Microphotographie d'un point de l'exulcération. Cellules dyskératosiques abondantes. Gross. 210.

lement disposées, cependant on voit en ces points quelques cellules à noyau rétracté, de type dyskératosique. En d'autres points les cellules dyskératosiques sont en nombre considérable au point qu'il ne reste presque pas de cellules normales ((fig. 8). La plupart de ces cellules en dyskératose n'ont pas de filaments d'union. Mais, il y en a quelques-unes dont les filaments d'union sont incontestablement visibles. Enfin, signalons aussi que fréquemment ces cellules, qui peuvent être isolées, sont réunies en petits groupes de trois à cinq, formant comme de petits foyers intramalpighiens. La couche granuleuse est en partie conservée dans les points les plus normaux,

elle est plus ou moins effacée dans les points très dyskératosiques. La surface semble d'ailleurs très fragile dans ces points très dyskératosiques et ces cellules paraissent avoir peu de cohésion entre elles. Il existe enfin un certain degré d'hyperkératose avec quelques cellules dyskératosiques dans les lamelles cornées.

Sous l'épiderme, il existe une réaction inflammatoire considérable formée de cellules conjonctives et de plasmazellen avec une abondance très notable de polynucléaires.

On a fait le 13 mai une séance de radiothérapie sur la lésion (pas de filtre, 2 milli, étincelle : 16, temps : 45 minutes, Amp. C. S., distance : 22).

La malade revue récemment va très bien.

On voit que dans ce cas, si cliniquement l'affection n'avait pu être diagnostiquée, elle était anatomiquement évidente.

Nous avons revu la malade il y a très peu de temps, elle reste cliniquement guérie.

Dans le second cas il s'agissait d'une femme beaucoup plus jeune (28 ans) qui venait consulter pour une rétraction du mamelon remontant à six ou huit mois. Cliniquement on observait en outre une petite croûte très adhérente surmontant une minime exulcération.

OBSERVATION II (*Personnelle*, 350). — Mme Y..., 28 ans, professeur de gymnastique, vient consulter en mai 1929 pour une rétraction du mamelon gauche ayant débuté petit à petit depuis six à huit mois et qui ne s'accompagne d'aucun phénomène subjectif.

A l'examen, on note la rétraction et la disparition presque complète du mamelon gauche. On constate à la surface du mamelon rétracté, au niveau des tissus environnants, une croûte très adhérente, de la dimension d'une lentille.

Il n'existe pas de ganglion.

Le mamelon de l'autre côté est un peu hyperkératosique, sans rétraction ni aucune autre modification.

On pratique une *biopsie* qui donne les résultats suivants :

On constate surtout des couches cornées hypertrophiées, l'épiderme un peu papillomateux paraît normal dans la plupart des par-

ties que la coupe intéresse. Néanmoins, on trouve des cellules dyské-ratosiques en foyer dans cet épiderme ; cellules énormes à noyaux rétractés en un point (voir fig. 9). Il n'y a qu'une inflammation extrêmement modérée, même en-dessous de ces points. Ce qui montre bien que, s'il y a là une maladie de Paget, elle est tout à fait à son

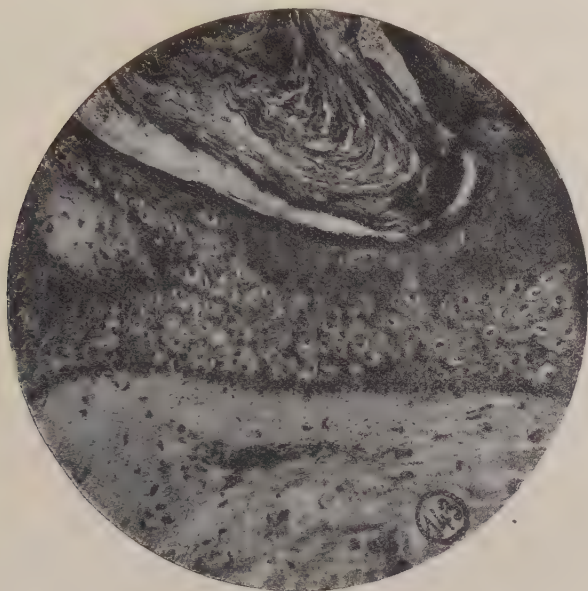


FIG. 9. — Biopsie de la malade de l'observation II. Hyperkératose, avec, au-dessous, un tissu malpighien infiltré de cellules dyskéra-tosiques. Il n'y a pas d'infiltration dermique. Gross. 120.

début. D'ailleurs, si ce cas peut être contesté du point de vue dia-gnostic clinique, il est intéressant à retenir du fait de la présence de cellules dyskératosiques dans une lésion hyperkératosique du sein.

En somme et en résumé, il s'agit d'une lésion clinique sur la-quelle on ne peut affirmer le diagnostic de maladie de Paget mais qui, histologiquement, a pourtant un aspect qui est celui que revêt habituellement cette affection, sauf pourtant l'absence de la zone inflammatoire qui fait complètement défaut.

On conseille à la malade de se faire faire un traitement radiothérapique. Elle n'a jamais été revue.

Nous reconnaissons que dans ce second cas le diagnostic est évidemment plus discutable. Nous avons revu les préparations histologiques de la biopsie de cette malade, que nous avons complètement perdue de vue, car, depuis le moment où ce diagnostic histologique avait été porté, nous avions trouvé, comme nous le dirons plus loin, dans des mamelons normaux des cellules dyskératosiques abondantes. Malgré ce second examen nous maintenons nos conclusions, car dans le cas qui nous occupe, les cellules observées sont énormes et ne peuvent être rapprochées des cellules dyskératosiques normales.

Il semble donc bien s'agir dans ce cas, quoique l'infiltration dermique soit extrêmement modérée, d'une maladie de Paget à son début.

Nous donnons ci-dessous les observations publiées par M. G. Barbier. La première est intéressante du fait de la coexistence d'une lésion cutanée particulièrement minime et récente avec un cancer profond.

OBSERVATION III (*M. G. Barbier, 31*). — Il s'agissait d'une femme de 54 ans, anglaise, mariée et sans enfant, que je fus appelé à voir à l'occasion de deux petits abcès superficiels péri-aréolaires apparus successivement, sur le sein droit, et rapidement guéris après incision.

A ce moment existait en outre au niveau de la région inférieure du mamelon, une minuscule lésion de 5 millimètres, à peine visible, très légèrement squameuse, dont la malade s'était aperçu depuis deux mois, à cause du prurit dont elle était le siège, et d'un léger suintement sanguin, qui était apparu une seule fois, sans se renouveler par la suite. A ce moment, la palpation du sein ne révélait rien d'anormal.

Bien qu'il ne fut guère possible, en présence de si minimales lésions, de porter un diagnostic ferme de maladie de Paget, c'était cependant ce que je soupçonnais, d'autant plus qu'elles me rappé-

laient un cas analogue récemment observé et rapporté à la Société de Dermatologie.

En conséquence, une biopsie fut proposée ; mais des circonstances indépendantes de la volonté de la malade la firent différer.

L'ayant examinée à nouveau un mois et demi après, je constatais à ce moment que si les lésions cutanées étaient restées aussi discrètes, la palpation permettait de sentir un petit noyau induré dans la partie externe de la glande mammaire et un très petit ganglion dans le creux axillaire correspondant.

L'exérèse large fut décidée et aussitôt pratiquée.

L'examen histologique de la pièce opératoire a montré les lésions suivantes :

Dans la région mamelonnaire, on constate :

1° Les lésions caractéristiques de la maladie de Paget, n'occupant que 5 millimètres de l'hémi-circonférence du mamelon ;

Nombreuses cellules monstrueuses de Paget, isolées au sein des cellules malpighiennes, ou par groupe de cinq à six ;

Quelques cellules dyskératosiques ;

Dense infiltrat dermique lympho-plasmocytaire.

2° En continuité évidente avec ces lésions, deux canaux galactophores remplis de cellules cancéreuses présentant de très nombreuses altérations dyskératosiques, cellules à double contour, etc..., mais qui sont identiques à celles que nous trouverons dans le cancer mammaire profond : entassées et polygonales, sans aucune orientation sécrétoire, en somme épithélioma dit atypique.

3° Plus profondément, auprès d'un groupe d'acini, quelques amas arrondis des mêmes cellules cancéreuses, au sein d'une réaction inflammatoire lymphocytaire.

Dans la glande mammaire : Deux noyaux de consistance fibreuse, voisins l'un de l'autre, plongés dans l'atmosphère grasseuse du sein, atteignant chacun environ 1 centimètre de diamètre.

Ces deux noyaux sont constitués :

1° Par des amas épithéliomateux, arrondis ou lobés par place, en travées en d'autres points, ou encore en file et en amas naviculaires ; ces cellules, arrondies quand elles sont isolées, polygonales par pression réciproque quand elles s'entassent, sont dites atypiques, parce qu'elles ne présentent aucune différenciation glandulaire ; certains amas volumineux ont leur centre nécrosé.

2° Par un stroma qui revêt les aspects les plus variés :

Stroma fibreux pauvre en cellules fixes, au niveau de la zone cancéreuse initiale constituée par des amas volumineux souvent nécrosés.

En d'autres régions au contraire, qui constituent la zone d'invasion, on trouve autour des éléments cancéreux une infiltration inflammatoire lympho-plasmocytaire intense, avec néo-capillaires.

Par contre, dans certains points, où le cancer envahit le tissu cellulo-grassey, il n'existe aucune réaction, sauf quelques rares lymphocytes, les cellules cancéreuses occupant les cavités des cellules grasseuses atrophiées.

Dans le ganglion axillaire, qui n'atteint que 4 millimètres de diamètre, on constate que l'architecture n'est pas sensiblement modifiée, et qu'il existe quelques amas de cellules d'origine vraisemblablement réticulaire, mais aucune cellule cancéreuse.

Dans la partie saine de la glande mammaire enfin, on constate la présence de quelques acini, les uns d'apparence normale, les autres plus ou moins dilatés avec une assise cellulaire cubique et parfois liquide albumineux dans la cavité ; à la périphérie de ces acini kystiques existe une réaction inflammatoire discrète, lymphocytaire.

M. Barbier, dans le commentaire qui accompagnait sa communication, se refusait à admettre pour cette malade l'interprétation classique du cancer secondaire greffé sur une altération précancéreuse et il estimait que la conception d'un cancer latent propagé à l'épiderme était mieux adaptée à ce cas.

Sa seconde observation, qui est d'ailleurs la première en date comme publication, concerne une malade qui ne présentait qu'une minime érosion sur l'auréole droite, à la base du mamelon et dans le sein de laquelle pourtant l'examen histologique montra, à un centimètre en-dessous de la lésion, l'existence d'un épithélioma canaliculaire, exocrine, s'étendant sur une surface de 7 à 8 millimètres.

OBSERVATION IV (*M. G. Barbier*, 30). — La malade âgée de 52 ans, jouissait d'une bonne santé ; elle a eu et allaité quatre enfants actuellement bien portants.

Ce n'est qu'il y a cinq mois qu'elle a remarqué, près de la base du mamelon droit, sur l'aréole, une minime excoriation recouverte d'une croûte qui se reproduisait après ablation. Divers médecins consultés conseillèrent des applications de goudron, qui cicatrisaient temporairement la petite érosion ; mais, rapidement, celle-ci se reproduisait. L'un d'eux cependant conseilla l'exérèse qu'un chirurgien consulté ne crut pas devoir pratiquer.

A l'examen, la croûte assez adhérente étant détachée, on constatait une toute petite érosion superficielle, de couleur rosée et d'aspect humide, circonscrite d'un mince anneau finement squameux. L'ensemble de ces lésions ne dépassait pas six millimètres de longueur sur quatre millimètres de largeur. Le mamelon presque effacé comme celui du côté sain n'est nullement rétracté, et l'on ne perçoit dans la profondeur, ni dans la glande mammaire très adipeuse, ni dans la région ganglionnaire de l'aisselle aucune induration suspecte.

Malgré l'exiguité de cette lésion, son aspect et sa résistance à tous les traitements locaux employés faisaient penser à un début de maladie de Paget.

La biopsie confirme pleinement ce diagnostic.

Bien que très réduite, elle comprend à peu près toute la lésion cutanée, qui apparaît constituée, dès le premier examen, par un épithélium très modifié, aminci et érosif en certains points, végétant en profondeur en d'autres points, bouleversé dans sa structure, et par un derme très inflammatoire occupé par un infiltrat extrêmement dense. Un examen plus approfondi montre :

1° Des cellules volumineuses, isolées ou formant de petits amas de 3 à 6 éléments, depourvues de filaments d'union, logées dans une vacuole, c'est-à-dire en ségrégation et desmolyse. Ces cellules sont véritablement monstrueuses et possèdent tous les attributs des cellules néoplasiques malignes : protoplasma exubérant, clair, finement granuleux, souvent vacuolisé ; noyaux hypertrophiés, déformés, hyperchromatiques, bourgeonnants ou pycnotiques.

2° Des cellules dites « à manteaux » donnant des aspects à double contour ou d'inclusion d'une cellule dans une autre, particulièrement net.

3° Quelques cellules dyskératosiques.

Les autres cellules épidermiques sont en certains points d'apparence normale. Dans les zones où les cellules monstrueuses sont rapprochées, elles sont comme aplaties et étirées par celles-ci. En certains endroits même, elles sont réduites à des lambeaux filiformes ou disparaissent complètement en laissant les papilles à nu et créant ainsi une érosion.

La surface de l'épiderme est en effet parakératosique ou érosive suivant les zones considérées.

Enfin l'infiltrat qui occupe la région papillaire et sous-papillaire du derme est surtout composé de lymphocytes, et aussi de plasmocytes et de quelques polynucléaires.

Il s'agissait donc là d'altérations histologiques caractéristiques de la maladie de Paget.

En conséquence, l'ablation chirurgicale de la glande mammaire fut pratiquée.

L'examen microscopique ne permit de percevoir aucune zone suspecte.

L'examen histologique de la glande permit de constater d'autre part dans la région sous-mamelonnaire, à un centimètre de l'épiderme précisément enlevé par la biopsie, un épithélioma canaliculaire, exocrine, s'étendant sur une surface de 7 à 8 millimètres, et d'autre part des lésions de mammite chronique en évolution.

On constate en effet :

1° Des amas épithéliaux, en général creusés d'une cavité centrale dendritique, occupée par des cellules desquamantes et des polynucléaires, et de petites cavités circulaires de sécrétion, autour desquelles sont orientées en rosette des cellules cylindriques encore assez typiques ; les autres cellules sont, au contraire, polygonales par pression réciproque, donc atypiques. Ces cellules présentent les signes nucléaires et cytoplasmiques des tumeurs malignes ; la plupart sont de grande taille, avec un cytoplasme clair, parfois vacuolaire ou dyskératosique ; d'autres, en petit nombre, sont petites, irrégulières, très colorées.

L'un de ces bourgeons néoplasiques naît d'un galactophore à lumière plissée, étoilée ; les cellules cancéreuses se développent entre les deux assises cellulaires du canal.

Ailleurs, on remarque des bourgeons néoplasiques pleins, com

posés de cellules atypiques, polyédriques, qui présentent les signes nucléaires et cytoplasmiques des tumeurs malignes.

Ailleurs encore, on voit des petits boyaux cellulaires répondant à des galactophores limités encore par la vitrée garnie de cellules myo-épithéliales, et presque totalement comblés par des cellules atypiques, dont quelques-unes présentent le type dyskératosique.

Au milieu d'un amas très dense de cellules rondes, on peut enfin remarquer un amas de quatre à cinq cellules néoplasiques paraissant tout à fait libres ou peut-être entourées des débris de la paroi d'un vaisseau lymphatique.

Le tissu conjonctif, qui limite immédiatement ces amas cancéreux est le siège d'une vive stroma-réaction.

2° Dans toute l'étendue de la coupe et dans les coupes voisines, on constate, au milieu d'un tissu conjonctif scléreux des ectasies kystiques des canaux galactophores et des modifications variées de l'épithélium mammaire qui prend le type cubique dans les kystes le type cylindrique végétant ou le type idrosadénoïde.

M. Barbier admettait pour expliquer ce cas la théorie du cancer épidermotrope de Ribbert. Nous avons vu que deux ans plus tard il rejetait cette théorie pour l'observation nouvelle qu'il publiait et que nous avons rapportée précédemment.

2° Période d'état ou stade eczématoïde.

Les premiers auteurs ont désigné la période d'état de l'affection sous le nom de *stade eczématoïde*, rappelant ainsi les analogies qu'elle présente avec l'eczéma. A cette période en effet de son évolution, la maladie de Paget se présente constamment sous un aspect identique et vraiment caractéristique.

On voit sur le mamelon, débordant sur l'auréole et même sur le sein, une zone exulcérée, de coloration rouge vernissée, bifteck cru, marbrée d'îlots blanchâtres, épidermisés, plus ou moins irrégulièrement circulaire, nettement surélevée, à bords nets, parfois encerclée par une fine collerette squameuse ou par un véritable ourlet très fin. Son centre présente une petite

dépression au niveau du mamelon qui est rétracté. (Planche I, fig. 1). Si l'on palpe la lésion, il est facile de se convaincre qu'elle repose sur une base légèrement indurée.

Ces constatations cliniques jointes aux notions de l'unilatéralité, de l'âge du sujet, d'une évolution progressive lente et d'une extension périphérique, doivent tout de suite orienter le diagnostic vers la maladie de Paget.

Darier (49, T. 3, p. 629) a donné de l'affection une description clinique définitive. Elle « se présente sous forme d'une tache ou nappe rouge, bien limitée, à surface érosive ou ulcéreuse, habituellement couverte de croûtes (voir fig. 17).

« Son étendue est variable, des dimensions d'une pièce de 5 francs en argent à celle de la paume de la main et au-delà. Sa configuration est ronde, ou ovale souvent, à grand diamètre transversal, ou encore folié ou polycyclique à grandes arcades. La surface est tantôt sèche, chargée de squames et de croûtes, tantôt humide, à suintement séro-purulent. Vue d'ensemble après nettoyage, par l'effet d'un pansement humide par exemple, elle paraît d'un rouge intense, plane et brillante. Quand on l'étudie de plus près, on y remarque des zones et des marbrures de nuances diverses qui s'entremêlent, et correspondent à des degrés d'altération plus ou moins profonde de l'épiderme. Les unes sont rouge vif, finement grenues et comme veloutées : c'est le *premier degré* ou *stade d'excoriation*. Les autres sont rouge sombre, irrégulières, suppurantes, et saignent facilement : c'est le *deuxième degré* ou *stade d'exulcération*. A la périphérie et parsemant comme des îlots la nappe érosive, se voient des surfaces de teinte plus claire, lisses et sèches et quelquefois squameuses : je les désigne sous le nom de *surfaces épidermisées*. Ces détails peuvent paraître minutieux, mais ils méritent d'être relevés, car ils sont caractéristiques et constants. Parfois on rencontre en outre, et notamment dans la région du mamelon, des ulcérations véritables, irrégulières, à fond inégal, rouge ou pultacé.

« Le contour de la lésion dessine des festons ou des grands arceaux. Le bord est d'une netteté parfaite, marqué par une très légère élévation en bourrelet ; on y reconnaît quelques arborisations vasculaires télangiectasiques, et par places une

très fine collerette de squames. La peau saine qui confine à ce bord a son aspect normal, sans aucune bordure érythémateuse.

« Au palper, la nappe érosive présente une induration très nette, mais très superficielle, papyracée ou en « carte de visite ».

Dans un cas de M. Audry (22), auquel nous avons déjà fait allusion dans le chapitre : Anatomie pathologique, on constatait sur un point de la surface rouge l'existence d'une marbrure noirâtre. Cette tache noire se continuait manifestement avec un placard franchement noir, comme verruqueux qui s'étendait sur la peau voisine ; trois autres placards semblables, irrégulièrement arrondis, larges de 3 à 4 centimètres, étaient semés sur la peau de la mamelle. Enfin, il y avait un certain nombre d'autres petites taches brunes ; les grands placards noirs étaient faiblement saillants, recouverts d'une sorte de squame sèche ; en enlevant celle-ci on mettait à nu une surface d'un noir bleuâtre ou violacé, lisse, mamelonnée, sèche et non ulcérée. Ces surfaces noirâtres et verruqueuses, aux dires de la malade, dataient de quelques semaines, 2 à 3 mois au plus.

Il s'agissait dans ce cas de généralisations superficielles multiples sous et dans la peau de l'épithéliomatose initiale du mamelon. En certains points l'étude histologique faisait reconnaître des caractères identiques entre la lésion mamelonnaire et les taches noires peri mamelonnaires.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'observation analogue ou comparable.

Nous avons eu personnellement l'occasion de recueillir une observation typique de maladie de Paget sans généralisation à la glande. Nous avons conseillé l'ablation du sein et le curage ganglionnaire axillaire et sus-claviculaire, ce qui fut fait. Nous avons pu ainsi examiner les pièces opératoires que nous avons débitées en coupes sériées. Malgré tous nos efforts nous n'avons trouvé nulle part de cancer profond.

OBSERVATION V (*Personnelle, inédite*). — Sœur X..., religieuse hospitalière, âgée de 57 ans, consulte le Dr Mondan, pour une ulcération du sein gauche, en juin 1930.

Antécédents pathologiques assez chargés : fibrome irradié, pyélonéphrite grave ayant évolué pendant des mois avec des températures élevées, il y a 8 ans, et sujette parfois à des rechutes. Troubles dyspeptiques.

L'affection actuelle a débuté il y a trois ans sur le sein gauche. Elle s'aperçoit, à cette époque, que sa chemise se collait sur le mamelon, d'où sortait un écoulement séreux. Elle constate l'existence d'une « écorchure » qui se cicatrise dans la suite en se recouvrant d'une squame très nette qui persiste quinze jours. Au bout de ce temps, la squame tombe et l'écoulement séreux recommence. Ceci dure pendant des mois avec des alternatives d'écoulement séreux et de squames qui tombent ou spontanément ou pendant les soins de toilette. Petit à petit, le mamelon disparaît, détruit en entier.

Depuis six mois, l'affection, jusque-là complètement indolore, devient douloureuse : elle provoque des sensations de cuisson, de brûlure siégeant au bout du sein, en même temps la malade dit que son bras « s'endort », elle ressent des fourmillements jusque dans la main. En même temps, elle remarque l'existence de ganglions axillaires. Elle se décide alors à consulter.

A l'examen, le Dr Mondan note la disparition du mamelon dont la place est occupée par une ulcération plane, lisse, de la dimension d'une pièce de cinq francs, saignotante, rouge vif, qui donne issue à un peu de liquide séreux. Cette ulcération repose sur une induration légère.

A l'examen, on ne sent aucune tumeur dans le sein. Il n'y a pas de peau d'orange, pas d'adhérences aux plans profonds. Mais, on note une grosse adénopathie axillaire, peu mobile, douloureuse.

Le Dr Mondan pratique immédiatement une biopsie qu'il veut bien nous confier. Elle a été pratiquée très largement puisqu'elle a enlevé toute la lésion.

Nous pratiquons des coupes sériées dont l'examen montre qu'il s'agit d'une maladie de Paget typique. Nous conseillons l'ablation du sein et le curage axillaire.

Le 2 septembre, la malade s'étant décidée à subir une nouvelle opération, le Dr Mondan fait une amputation large du sein avec

ablation des deux pectoraux et curage axillaire soigneux. (A noter que depuis la biopsie les ganglions étaient devenus moins volumineux, moins douloureux et plus mobiles). Dans ce curage axillaire, on trouve très peu de ganglions mous ; à la coupe, ils présentent des points blanchâtres, ramollis. Macroscopiquement, le sein ne contient pas de tumeur.

Le Dr Mondan profite de l'anesthésie pour enlever un ganglion cervical postérieur gauche, mobile, qui existe depuis très longtemps et qui paraît caséeux à la coupe.

Les suites opératoires sont normales.

Actuellement, la malade va très bien et son médecin ne signale rien d'anormal.

Examen histologique de la lésion cutanée, de la glande mammaire et des ganglions. — La biopsie de la lésion cutanée montre l'existence, par place, au niveau du corps muqueux de Malpighi, d'une hyperplasie nette. A ce niveau, les cellules changent complètement de type, les papilles et les bourgeons interpapillaires sont plus volumineux et irréguliers. Les cellules sont plus grosses que les cellules malpighiennes normales. Beaucoup subissent la dégénérescence spéciale à la maladie de Paget. Ce sont de grosses cellules, plus claires, à noyaux irréguliers ou monstrueux, renfermant même parfois plusieurs noyaux. Ce sont indiscutablement des cellules de Darier typiques. Les cellules non dégénérées présentent des filaments d'union, tandis que les cellules en grains n'en présentent plus, de même que toutes les cellules claires en dégénérescence lorsqu'elles sont entièrement développées. Ces cellules sont d'autant plus nombreuses qu'on se rapproche plus de la couche superficielle de l'épiderme et en ces points cette couche devient plus fragile. De la couche superficielle, quelques-unes de ces cellules émigrent dans la couche cornée où elles sont plus ou moins reconnaissables.

Dans la partie de la préparation qui correspond à une exulcération, on voit une mince couche de cellules plus ou moins dégénérée et des bourgeons sous-jacents présentant des cellules malpighiennes le plus souvent en dégénérescence dyskératosique.

Sous ces lésions, on trouve une infiltration ici presque uniquement à plasmocytes. Dans cette infiltration, on remarque de nombreux vaisseaux, souvent verticaux, contenant surtout des lympho-

cytes. Il semble qu'il s'agisse surtout de vaisseaux lymphatiques reconnaissables à leur mince paroi revêtue de cellules endothéliales. On trouve également quelques vaisseaux sanguins, mais sans lésions particulières.

L'examen systématique de la glande mammaire montre partout des aspects normaux.

L'examen des ganglions montre qu'ils sont très déformés, très remaniés. Ils sont formés de quelques placards de cellules lymphoïdes renfermant des sortes de lobules composés uniquement de cellules épithélioïdes avec parfois de vastes cellules géantes. Il s'agit indiscutablement de ganglions tuberculeux anciens, sans dégénérescence caséuse dans l'aisselle.

On voit que, dans cette observation, ce qui à première vue pouvait paraître anormal, l'existence de ganglions, s'expliquait très bien après l'examen histologique : l'adénopathie n'avait rien à voir avec la lésion cutanée. En effet, les ganglions axillaires ne sont jamais engorgés à cette période de l'évolution.

Tels sont les signes objectifs que l'on peut constater à l'examen des malades. Les signes subjectifs qu'elles accusent sont variables suivant les cas. Ils consistent en des sensations de prurit ou de brûlure le plus souvent. C'est tout au moins l'impression que l'on a lorsqu'on dépouille les observations. Ce sont des sensations locales et superficielles. Parfois, ce sont des sensations de tiraillements intermittents, qui sont localisées plus profondément par les patientes, qui disent quelquefois les ressentir dans tout le sein. Au toucher de la lésion ou lorsqu'elle est froissée par les vêtements, la douleur ressentie est vive, parfois très vive même. On trouve souvent relatées dans les observations anciennes ces sensations douloureuses, spontanées, il semble qu'il faille les rapporter au port des corsets montants et rigides à la mode à une certaine époque. Assez fréquemment, dans les observations récentes, les malades n'accusent que des sensations de prurit ou de brûlure ou plus simplement de gêne.

Les malades lorsqu'elles viennent consulter, ont généralement essayé de nombreuses thérapeutiques locales. Toutes restent sans effet et, chose qui mérite d'être signalée, sont remarquablement supportées par les lésions, même lorsqu'elles sont irritantes.

3° Période dite du cancer ou de cancérisation.

On a vu précédemment (II^e Partie, Chap. I, Historique) que dans son mémoire J. Paget écrivait que l'affection qu'il isolait se terminait dans une période de deux ans par l'évolution d'un cancer du sein.

Les premiers observateurs se rendirent très rapidement compte que l'apparition du cancer pouvait être beaucoup plus tardive et actuellement les auteurs disent généralement que le cancer survient de dix huit mois à trente ans après le début des lésions. La durée ordinaire de celles-ci avant la transformation épithéliomateuse est de deux à six ans. Mais cette transformation est la règle.

Elle est annoncée cliniquement par la rétraction du mamelon. Darier écrit (123, p. 296) : « Après un temps variable, le mamelon se rétracte et s'efface, remplacé par un nodule d'induration fibreuse ; à ce stade les ganglions ne sont généralement pas encore engorgés. Quand la rétraction du mamelon est effectuée, il faut s'attendre, et souvent dans un délai de moins de deux ans, à ce que se développe un cancer, sous forme d'un noyau dur, superficiel ou profond, qui s'ulcère et se propage aux ganglions ».

Le tableau clinique de la maladie à ce moment là est variable suivant le type de cancer qui se développe. En effet, la néoplasie s'étend soit en surface, soit en profondeur.

Lorsqu'elle se développe en surface on voit apparaître, généralement sur l'emplacement du mamelon effacé ou rétracté, une ulcération qui s'indure notablement à sa base, se creuse, présente un fond inégal, bourgeonnant, anfractueux, sanieux ou saignant et des bords irréguliers taillés à pic. La marche de cette néoplasie est variable. Tantôt la lésion s'accroît rapi-

dement, envahissant la peau voisine sur laquelle on voit apparaître des noyaux cancéreux secondaires, tantôt au contraire progressant lentement, mettant plusieurs années avant d'envahir largement le sein. L'envahissement des ganglions est toujours tardif.

Nous donnons ci-dessous une observation de maladie de Paget avec cancer superficiel, immédiatement sous-jacent à la lésion cutanée. A vrai dire, chez cette malade la plaque épidermique ne reflétait pas encore le cancer développé en dessous d'elle et ne présentait pas d'ulcération cancéreuse typique. La photographie en couleur de la planche I (fig. 1) concerne la malade de cette observation VI. Elle avait été prise lors de son premier séjour dans le service. Elle montre les lésions classiques du stade eczématoïde.

OBSERVATION VI (*Personnelle, inédite*). — *Maladie de Paget du mamelon. Epithélioma du sein à type galactophore*. — Mme M..., née R..., 74 ans, sans profession, entre le 7 avril 1913, à la Clinique dermatologique de l'Antiquaille, salle Ste Agnès, pour une « rougeur » du sein gauche.

On ne note rien de particulier dans ses antécédents héréditaires.

Dans ses antécédents personnels, on note qu'elle n'a pas eu de maladie d'enfance, qu'elle a été réglée à 14 ans, qu'elle s'est mariée à 22 ans, son mari étant actuellement âgé de 82 ans et bien portant. Elle a eu trois enfants, l'aîné est mort de la fièvre typhoïde, les deux autres sont bien portants et âgés respectivement de 40 et de 37 ans. Elle dit être rhumatisante et souffrir depuis une vingtaine d'années de douleurs d'intensité variable dans les membres inférieurs et dans les épaules. Pendant longtemps elle a eu les chevilles et les genoux enflés, ce qui l'obligeait à interrompre son travail de tisseuse et à garder le lit. Elle se plaint d'une sensation continue de froid aux pieds. Dans le courant de l'année 1912 elle a eu deux vomissements de sang, chacun de la valeur d'un bol et une hémorragie nasale qui nécessita un tamponnement. Enfin, elle tousse facilement les hivers.

Histoire de l'affection actuelle :

Le début remonte à cinq ans. La lésion a commencé par un petit bouton rouge de la grosseur d'une lentille, ne s'accompagnant d'au-

cun signe subjectif et qui n'a jamais suppuré. La malade, s'en est aperçue par hasard à l'occasion de soins de toilette. Cette lésion primitive siégeait à l'extrémité du mamelon.

Progressivement elle s'agrandit. L'accroissement est d'ailleurs très lent mais continu. Elle a appliqué toutes sortes de médications locales au cours des cinq ans qu'a duré l'évolution, sans aucun succès d'ailleurs. Elle n'a jamais souffert, sauf pour enlever les pansements qui adhéraient aux téguments, adhérences qui provoquaient de petites hémorragies superficielles.

Etat actuel. — Le 12 avril 1913, à l'entrée, la lésion se présente sous l'aspect d'un placard érythémateux occupant la presque totalité de la face antérieure du sein gauche (fig. 1, planche I). La surface est rouge, mais l'intensité de cette teinte est variable, suivant les points considérés, d'autre part, cette plaque érythémateuse est parsemée d'îlots de couleur blanc-rosé qui sont des points d'épidermisation à caractères géographiques. Les limites de la lésion sont très précises, le contour en est légèrement polycyclique, avec sur les bords, un liseré blanchâtre d'hyperplasie cellulaire.

Le mamelon est rétracté, invaginé en doigt de gant ; à sa place, on aperçoit une dépression cupuliforme, érythémateuse comme le reste de la lésion.

A la palpation, qui est indolore, on sent la peau parcheminée, donnant la sensation d'une plaque de carton mince, qui se continuerait sans ligne de démarcation aucune avec une masse sous-jacente.

Cette tumeur intraglandulaire, qu'on sent très facilement à la palpation, est mobile sur le reste de la glande et sur le muscle sous-jacent, si on fait contracter le grand pectoral. Cette masse donne l'impression d'être mamelonnée et lobulée, mais sans zone de fluctuation. Toute cette exploration est indolore.

L'exploration de l'aisselle révèle l'existence de ganglions durs, assez mobiles, sans masse de périadénite. On ne sent rien de particulier sous le bord inférieur du grand pectoral, pas de lymphite suspecte, pas de ganglions. L'exploration des fosses sus-claviculaires ne révèle également aucune adénopathie.

Dans les jours qui suivent, on constate que le placard érythémateux donne lieu fréquemment à de petites hémorragies, mais celles-ci ne sont jamais spontanées. Il existe continuellement un suintement abondant.

Le 28 avril, on fait passer la malade dans le service de Chirurgie de M. Laroyenne.

Le même jour elle est opérée : « Amputation du sein et curage axillaire, sans résection des pectoraux, sous anesthésie locale. Un temps paraît avoir été bon au point de vue anesthésie locale, c'est le curage de l'aisselle ».

Le 1^{er} août, la malade est revue, elle va bien localement. L'aisselle paraît libre de ganglions.

L'examen histologique des pièces opératoires montre :

Au niveau de l'épiderme, une dégénérescence des cellules profondes de la couche de Malpighi, qui, par endroits, envahissent le derme. Il existe un grand nombre de grandes cellules à protoplasme clair et à noyau rétracté.

Au niveau de la tumeur, les canaux galactophores sont dilatés et bordés par un épithélium dyskératosique. Les boyaux épithéliomateux sont lobulés. Les éléments constitutants affectent la disposition des épithéliomas malpighiens.

Lorsque le cancer se développe en profondeur, sans modification apparente de la surface exulcérée, c'est le palper qui permet de reconnaître l'existence d'un noyau dur qui grossit, envahit en tous sens et finit par adhérer à la peau. Cliniquement on reconnaît son existence par la découverte dans le sein palpé suivant la technique de Velpeau, d'une tumeur dure, indolente, faisant corps avec la glande, dont il est impossible de la délimiter nettement. La dureté et l'indolence ne sont pas pathognomoniques, car elles peuvent faire défaut. Au contraire, le fait que la tumeur n'est pas encapsulée est caractéristique : elle envoie ses racines dans les portions avoisinantes de la glande ; son contour est irrégulier, diffus ; en mobilisant la glande, on entraîne la tumeur. L'envahissement ganglionnaire nous a paru beaucoup plus précoce dans ce cas que dans le précédent, quelle que soit la forme anatomique du cancer.

J. Paget, ne semble avoir eu en vue que cette apparition du cancer à distance de la plaque superficielle lorsqu'il écrivait : « Le carcinome a toujours débuté dans la glande, non loin

de la peau malade dont il est toujours resté séparé par un intervalle de tissu sain en apparence. »

Nous avons eu l'occasion d'observer plusieurs cas d'apparition du cancer à distance de la lésion cutanée.

OBSERVATION VII (*Personnelle*, 351).— Mme C..., 70 ans, a eu un enfant qu'elle a nourri au sein. Depuis six ans elle présente sur le sein gauche une exulcération rouge, squameuse, suintante parfois en certains points, qui a débuté par le mamelon. C'est le suintement jaunâtre qui s'en écoulait qui a attiré son attention. Elle s'aperçut alors de l'existence d'une légère ulcération du mamelon mais ne s'en inquiéta pas. Cette lésion grandit peu à peu pour atteindre les dimensions actuelles. En outre, depuis environ un an, elle a constaté l'existence d'une tuméfaction située profondément dans le sein à sa partie externe. Cette tuméfaction grossit très lentement.

Au moment où l'on voit la malade, on constate l'existence d'une vaste exulcération très peu suintante, rouge vif, avec par place des croûtelles hyperkératosiques à sa surface. Ses dimensions sont celles d'une paume de main, ses bords sont bien limités mais sans rebord. Le mamelon complètement rétracté est un peu excentrique à l'ulcération, il apparaît comme attiré vers la ligne médiane. A son niveau, la lésion est semblable au reste de l'ulcération.

Dans la partie profonde du sein, il existe une petite tumeur de la grosseur d'une noix, dure, mobile, située à la partie externe de la glande. Il n'y a pas de ganglion dans l'aisselle.

Intervention (docteur Rochet), 19 mars 1929. Ablation totale du sein. Suites opératoires normales sans incident.

La malade revue ces jours-ci va bien.

EXAMEN ANATOMIQUE. — 1° *La tumeur* est constituée par un tissu conjonctif sans trace d'inflammation, dans lequel on voit de nombreux boyaux de cellules épithéliales très atypiques sans jamais de cavité centrale, les noyaux sont volumineux, le protoplasme granuleux. En somme : épithélioma atypique de type glandulaire (fig. 10).

2° *L'exulcération* est formée par un épiderme très profondément remanié. Dans certains points, on a presque une couche de Malpighi

normale avec quelques cellules claires de type dyskératosique, granuleuses, toujours bien nettes. Dans d'autres points, on constate l'épaississement du corps muqueux de Malpighi, avec bourgeons interpapillaires irréguliers s'enfonçant dans la profondeur. Enfin, en d'autres points des préparations histologiques et correspondant



FIG. 10. — Malade de l'observation VII. Tumeur profonde du sein.
Gross. 210.

généralement à des productions hyperkératosiques superficielles, on trouve la couche de Malpighi irrégulière, informe, infiltrée de cellules claires à gros noyaux excentriques, répondant au type décrit dans la maladie de Paget. Ces cellules peuvent être plus ou moins nombreuses. Parfois, elles sont très dyskératosiques. Elles sont d'ailleurs éliminées avec la couche cornée dans laquelle on rencontre encore les vestiges des noyaux (fig. 11).

Dans quelques points, on trouve de véritables amas, même près de la basale, de ces cellules dites dyskératosiques, mais dont un grand nombre semblent des cellules cancéreuses plus ou moins dégénérées.

Dans de nombreux points au niveau de la basale, il semble y avoir un véritable envahissement de ces cellules probablement cancéreuses qui ne semblent pas du tout du type de Malpighi. La constatation histologique qui plaide en faveur de cette hypothèse est la présence de gros nucléoles nettement acidophiles et la présence de mi-

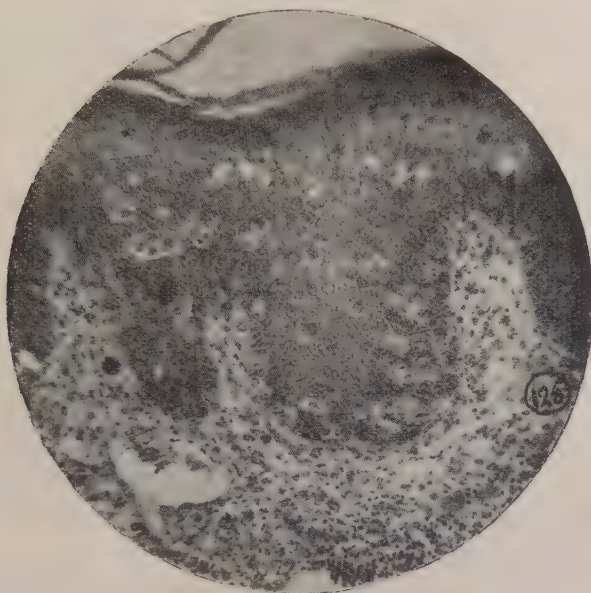


FIG. 11. — Malade de l'observation VII. Coupe de l'épiderme au niveau de la lésion cutanée. On aperçoit de nombreuses cellules de Darier. Gross. 210.

toses des plus nettes. Cependant au-dessous, dans une couche inflammatoire assez dense comme on en voit toujours dans la maladie de Paget, formée de cellules conjonctives, de quelques lymphocytes et d'une majorité de plasmocytes sans éosinophiles, on ne trouve pas de foyers cancéreux. En somme, cet épiderme remanié avec ses éléments néoplasiques repose sur une couche épaisse de granulome qui ne contient aucun élément néoplasique.

Il y a donc une solution de continuité nette entre les deux foyers néoplasiques, l'un dermique et l'autre épidermique, séparés par une

coulée inflammatoire du granulome décrit ci-dessus traversé par quelques rares ponts de lymphatiques encore existants.

En dehors de ces lésions, il existe une très grosse vascularisation sous-jacente à l'épiderme. Le granulome a par place un véritable aspect de bourgeon charnu.

Il s'agissait dans ce cas d'un épithélioma atypique de type glandulaire. Il ne s'agissait donc pas d'un cancer des dyskératoses, néanmoins cet épithélioma présentait des caractères particuliers sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir (voir plus loin Chap. VI).

Dans l'observation suivante au contraire, la tumeur avait le type habituel du cancer des dyskératoses avec généralisation ganglionnaire.

OBSERVATION VIII (*Personnelle*, 349). — Mme X., 35 ans, infirmière, vient consulter pour une petite ulcération du mamelon qu'elle a remarquée il y a cinq ou six jours et qu'elle prétend rattacher à un petit traumatisme subi au cours de son travail.

Dans ses antécédents, on note qu'elle est mariée, qu'elle a un enfant âgé de six ans. On relève l'existence d'une syphilis certaine remontant à une dizaine d'années.

Lors de la première consultation, le 5 juillet 1929, on ne relève aucune ecchymose, non plus qu'aucune trace de lésions traumatiques. La seule lésion qu'on constate est localisée à la superficie du mamelon qui paraît étalé : elle est érythémato-squameuse avec quelques petits points exulcérés, suintants ; elle est bien limitée. En dessous de cette plaque érythémato-squameuse, on perçoit une induration très nette, mais superficielle, qui se sent immédiatement sous la lésion, mais tout à fait à l'extrémité du sein, sur une étendue de quelques millimètres seulement. La glande paraît de consistance normale et en tous points comparable à celle du côté opposé.

Au cours de cet examen, on perçoit la présence d'un ganglion sous-pectoral en dessous du sein.

La malade est revue cinq ou six jours après et l'on retrouve les mêmes signes à l'examen. Il n'y a aucune modification d'aspect ou de sensation.

Elle est envoyée à la consultation de M. Gaté qui porte le diagnostic de maladie de Paget et qui conseille de faire une biopsie. La malade part en vacances et est perdue de vue.

Elle revient se montrer seulement le 20 *septembre*. Le sein présente toujours le même aspect : le mamelon présente une exulcéra-

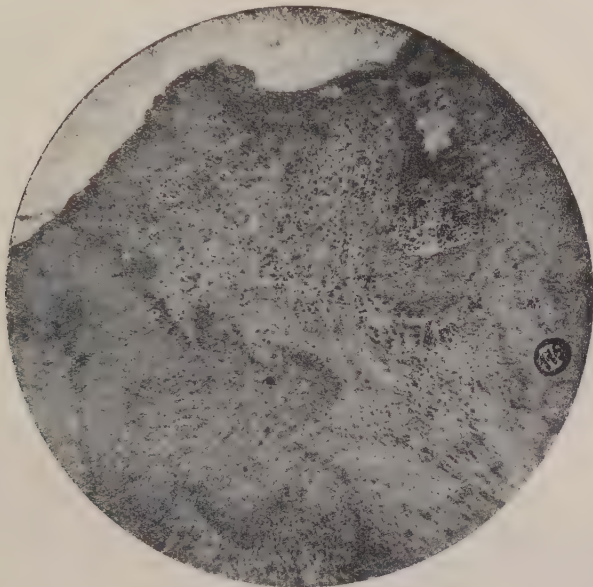


FIG. 12. — Biopsie de la malade de l'observation VIII. Coupe faite en bordure de l'ulcération. On voit, à gauche, un gros bourgeon rempli de cellules de Darier et à droite, l'abouchement à la peau d'un canal galactophore envahi par le processus néplasique.

tion un peu plus grande qu'une pièce de cinquante centimes, rouge, vernissée, un peu irrégulière. A la palpation, on constate que la tumeur siège exactement en dessous du mamelon, mais qu'elle reste séparée de lui. L'examen complet montre bien que la lésion a évolué. En effet, l'induration est beaucoup plus marquée que lors du premier examen, elle semble glisser de la superficie vers la profondeur, elle a gagné tout le mamelon qu'elle a envahi en coulées de la pointe vers la profondeur.

La palpation montre également la présence de noyaux indurés au niveau de la glande mammaire. Celle-ci pourtant ne semble pas augmentée de volume. On constate que le ganglion sous-pectoral trouvé au premier examen existe toujours et qu'il ne paraît pas modifié. Mais, on trouve des ganglions axillaires (groupe costal),

Une biopsie est pratiquée le 21 novembre. La malade se décide enfin à accepter l'intervention qu'on lui propose et qui est faite le lendemain : opération d'Halstead, ablation du grand pectoral, évidemment et curage total de l'aisselle. Suites simples, réunion par première intention.

Examens histologiques de la biopsie et des pièces opératoires. — malement constituée avec les immenses bourgeons interpapillaires La peau du mamelon, en dehors de l'exulcération, se montre normale anastomosés qui donnent un peu un aspect papillomateux : constitution normale de l'épiderme du mamelon. Les cellules du corps muqueux de Malpighi ont un aspect normal. Sur les bords de l'ulcération (fig. 12), ces cellules prennent un aspect très spécial : les filaments d'union ont complètement disparu, les cellules sont pressées mais arrondies, ressemblant exactement à des cellules épithéliomateuses des plus caractéristiques. Il semble donc que cet épiderme normal se continue vraisemblablement avec des bourgeons épithéliomateux à karyokynèses nombreuses et présentant fréquemment des cellules dyskératosiques (fig. 13). Au niveau de l'exulcération proprement dite, on s'aperçoit d'abord qu'il n'y a pas d'ulcération véritable mais un épiderme d'un type tout à fait spécial, aminci, sans papille, présentant un très grand nombre de cellules dyskératosiques (fig. 14) ou cellules de Darier, bien qu'un grand nombre de cellules présentent indiscutablement des filaments d'union. Au-dessous de cette couche épithéliale présentant la constitution nette de la maladie de Paget, on trouve des bourgeons épithéliaux venant jusqu'à son contact, la pénétrant même quelquefois et surtout des boyaux présentant une lumière bien nette mais avec des parois indiscutablement épithéliomateuses qui sont des canaux épithéliomateux, dont l'origine ne peut être affirmée, mais qui sont évidemment ou des conduits galactophores ou des conduits des nombreuses glandes sébacées qui existent dans cette région. Ces canaux viennent de la peau, s'y étalent et se continuent par la couche décrite ci-dessus qui a l'aspect habituel de la maladie de Paget

(fig. 13). Sous ces lésions, on trouve une infiltration dense formée de cellules assez polymorphes.

La tumeur que l'on trouve sous ces lésions est constituée par un grand nombre de petits corps arrondis qui, microscopiquement, sont

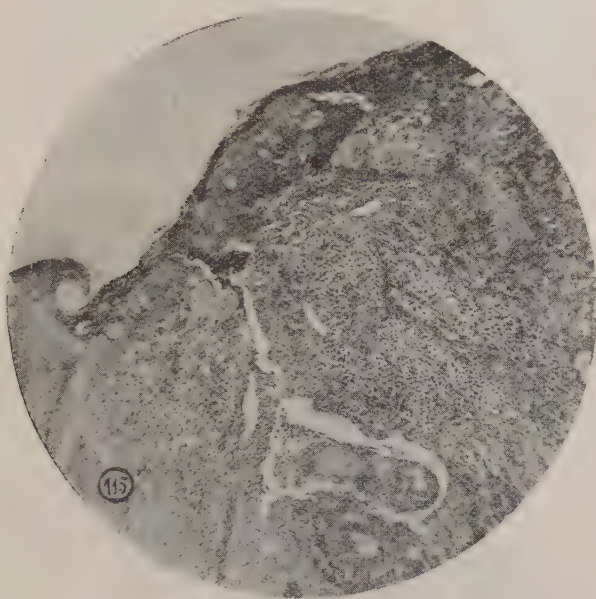


FIG. 13. — Biopsie de la malade de l'observation VIII. On voit l'épiderme remanié avec les cellules en dyskératose. Des canaux galactophores remplis de cellules cancéreuses viennent s'étaler à la surface de l'épiderme. Gross. 60.

des blocs d'épithélioma (fig. 15). Les uns forment des plages arrondies et massives d'un épithélioma formé de cellules à gros noyaux, sans filaments d'union, à protoplasme granuleux, contenant de nombreuses cellules en dyskératose à type de Paget. Ailleurs, ces lobules sont beaucoup plus petits formant des groupes de cellules du même type plus ou moins séparées. Dans tous ces groupes, on voit souvent le centre occupé par une substance amorphe de désintégration cellulaire et tous ces éléments sont parfaitement bien encapsulés dans du tissu conjonctif. Enfin, fréquemment, il existe dans le tissu

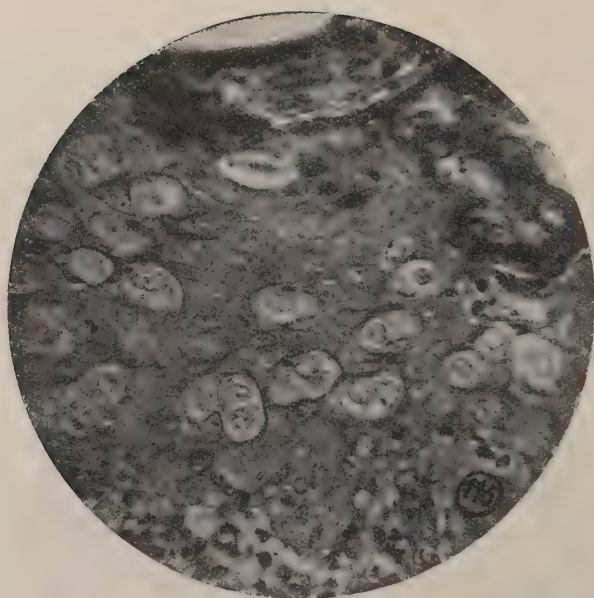


FIG. 14. — Biopsie de la malade de l'observation VIII. Cellules dys-
kératosiques dans l'épiderme de la partie ulcérée. Gross. 250.

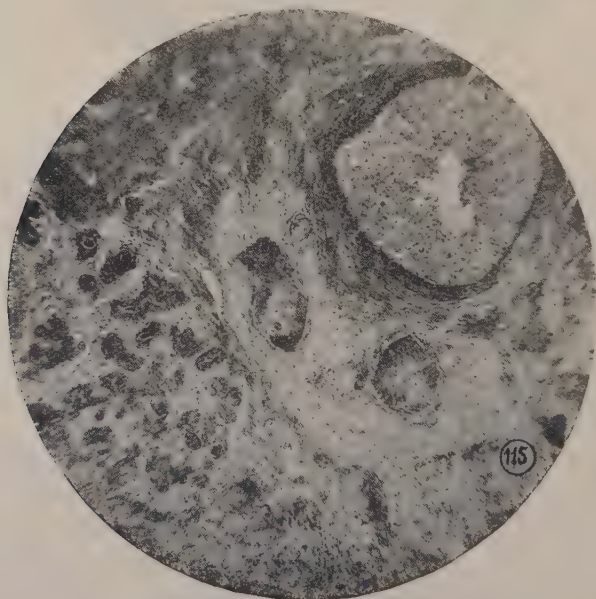


FIG. 15. — Malade de l'observation VIII. La tumeur sous-mamelon-
naire avec un boyau épithéliomateux à centre dégénéré, ca-
ractéristique du cancer des dyskératoses. Gross. 50.

conjonctif une infiltration formée de cellules diverses : plasmazellen, etc., analogue à celle signalée sous la peau.

Le ganglion a une constitution absolument analogue à celle de la tumeur (fig. 16). Les blocs épithéliomateux sont peut être plus vo-

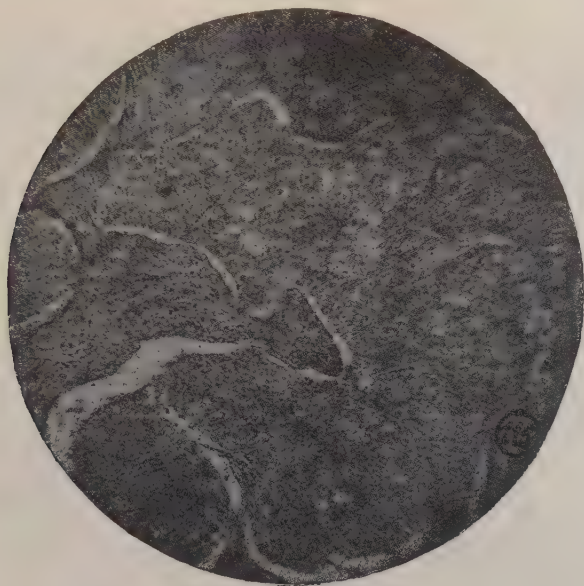


FIG. 16. — Malade de l'observation VIII. Ganglion avec généralisation néoplasique. Cellules dyskératosiques nombreuses. Gross. 50.

lumineux, avec de nombreuses cellules en dyskératose mais, presque tous ces blocs présentent à l'intérieur une masse amorphe de cellules désintégrées. En quelques points on reconnaît à peine la structure du ganglion.

L'observation suivante concerne également un cancer des dyskératoses greffé sur une maladie de Paget. On remarquera que la malade nous avait signalé l'existence d'une petite tumeur remontant à vingt-quatre ans et qui avait précédé de plus de vingt ans la maladie de Paget. Certains auteurs inter-

prêteraient peut-être cette observation en faveur de la théorie du cancer épidermotrope que nous exposerons plus loin. Nous ne croyons pas, pour notre part, qu'on puisse agir ainsi dans ce cas que nous persistons à considérer comme un cancer secondaire.

OBSERVATION IX (*Personnelle*, 348). — Mme H., 59 ans vient à l'hôpital de l'Antiquaille, en mai 1929, pour une ulcération siégeant sur l'auréole du sein gauche.

Dans ses antécédents héréditaires, on note que son père est mort à 72 ans d'une maladie de cœur, que sa mère a succombé à 77 ans d'une affection indéterminée. Dans ses antécédents collatéraux, elle signale l'existence d'un frère et d'une sœur en bonne santé. Dans ses antécédents personnels, on relève dans l'enfance la rougeole et la varicelle. Elle a été réglée à 15 ans, régulièrement, la ménopause est survenue à 50 ans. Elle est mariée et son mari est en bonne santé. Elle a eu deux grossesses terminées par la naissance à terme de deux filles. L'aînée est morte tuberculeuse et la seconde est bien portante. Pendant vingt-cinq ans elle a travaillé comme repasseuse dans une usine de teinture. Elle jouissait d'une bonne santé habituelle. Elle signale seulement quelques poussées d'eczéma sur les mains et une fois sur le menton. Ces poussées étaient discrètes et guérissaient facilement.

Elle nie formellement la syphilis.

HISTOIRE DE L'AFFECTION ACTUELLE. — *Début* il y a trois ans. A ce moment-là, elle remarque que l'extrémité du sein gauche commence à rougir et qu'il se forme parfois de petites vésicules qui se rompent et qui donnent une gouttelette d'un liquide clair comme de l'eau mais qui pourtant laisse une tache empesée sur le linge, cette tache était incolore. Elle compare les lésions de cette époque à celles de l'eczéma qu'elle avait eu antérieurement sur d'autres régions. Son sein ne la faisait pas souffrir, mais pourtant l'auréole et le mamelon étaient légèrement prurigineux, parfois même elle avait quelques sensations de tiraillements à ce niveau.

Petit à petit, la plaque formée à l'extrémité du sein s'accroît et arrive à constituer la lésion actuellement observée. Il y a deux mois que la malade a constaté la dernière éruption de vésicules.

Mais à cette première affection, une autre est venue s'ajouter. En effet, depuis six mois elle a l'impression que son sein grossit et devient dur. C'est pour cette raison qu'elle est venue consulter.

Etat actuel. — La malade se présente actuellement avec une maladie de Paget typique du sein gauche. Sur celui-ci, en effet, on voit

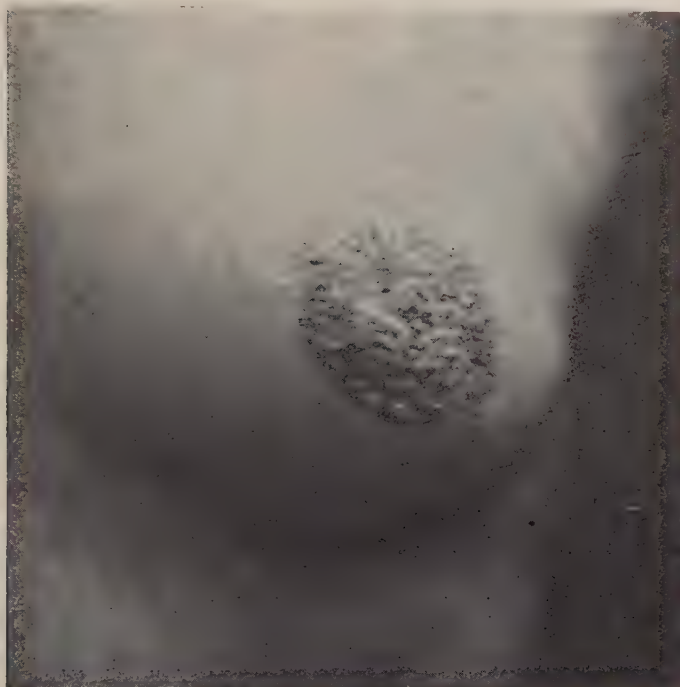


FIG. 17. — Malade de l'observation IX. Photographie de la lésion avant l'enlèvement des croûtes.

une ulcération grossièrement circulaire de 5 centimètres de diamètre, érythémato-squameuse, à bords nets, croûteuse par places (fig. 17). Le mamelon a complètement disparu (il existe de l'autre côté, et la malade affirme qu'il existait également à gauche). Il n'y a pas d'infiltration profonde, la peau se plisse bien.

En dessous de la maladie de Paget, on trouve une tumeur très dure, irrégulière, bosselée, en galette, mobile sur les plans profonds.

La malade montre une petite tumeur et dit qu'elle est survenue lors de sa dernière grossesse, il y a vingt-quatre ans, elle est très affirmative sur ce point et prétend qu'elle a consulté à son sujet la sage-femme qui l'avait accouchée. Celle-ci l'aurait rassurée et lui aurait dit que c'était un « ganglion ». Cette tumeur n'a jamais disparu. Elle était grosse comme une noisette, très dure, indolore. A l'examen actuellement, ce que montre la malade fait indiscutablement partie intégrante de la tumeur développée sous la maladie de Paget.

Elle n'a pas nourri ses enfants. Elle a seulement essayé de nourrir la seconde pendant trois semaines, mais elle a dû cesser n'ayant pas assez de lait.

L'exploration de l'aisselle ne montre aucun ganglion.

L'état général est bon. L'examen des divers appareils est négatif. La tension artérielle est normale. Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Il n'existe aucune autre lésion cutanée. Il y a quelques varices sur les membres inférieurs.

Le 20 mai 1929, la malade passe dans le service de chirurgie de M. Desgouttes où on pratique l'amputation du sein et l'évidement ganglionnaire de l'aisselle (D^r Ricard). Les suites opératoires sont très simples.

L'examen de la pièce opératoire montre une tumeur de l'étendue d'une petite paume de main, aplatie, concentrique par rapport à l'aréole, de couleur gris jaunâtre. A la coupe, elle crie sous le couteau et elle apparaît parsemée de petites granulations blanches qui sont mates et qui ont l'aspect de grains de semoule. Il n'existe aucune capsule autour de la tumeur dont le tissu se différencie cependant assez facilement des lobulations de la glande mammaire.

Il existe trois ganglions axillaires qui ont l'aspect de gros ganglions sains.

Examen histologique des lésions. — Lésion cutanée. — Au niveau de la partie externe de la lésion cutanée on voit un épiderme extrêmement déformé : en certains points les bourgeons interpapillaires sont assez développés, mais partout ailleurs au contraire l'épiderme est aplati sans papille (fig. 18). La couche cornée est fréquemment assez épaisse, très irrégulière, formant parfois des croûtes. Le corps

muqueux de Malpighi présente les lésions les plus marquées: il existe une déformation considérable de cette couche, on y note la présence de cellules à grains, parfois très nombreuses, qui sont des cellules dyskératosiques (fig. 19). Elles en ont l'aspect classique. On y trouve également des cellules claires avec au centre un noyau rétracté. On

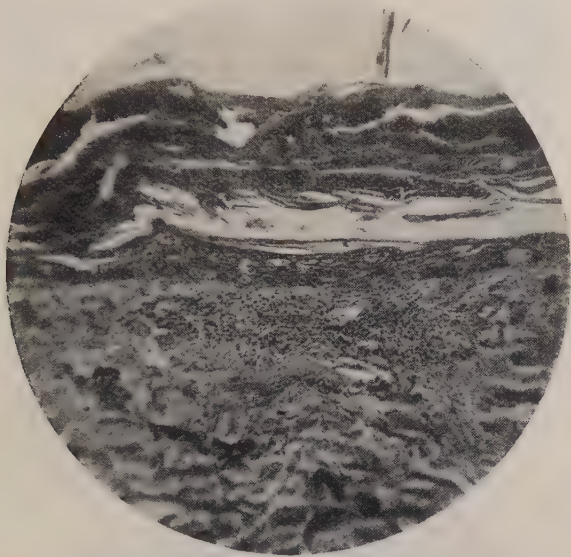


FIG. 18. — Malade de l'observation IX. Lésion cutanée. Remarquer l'hyperkératose, l'épiderme aminci, bourré de cellules de Darier et la couche d'infiltration sous-jacente. Gross. 60.

y relève le plus souvent l'absence des filaments d'union. Dans le derme, on rencontre une infiltration presque toujours assez marquée de plasmocytes, accompagnée de très nombreux vaisseaux dilatés. Cette infiltration comprend également quelques lymphocytes, de rares éosinophiles et d'assez nombreuses cellules conjonctives. Les glandes sébacées et sudoripares ne semblent pas altérées. La lésion paraît donc bien toute entière superficielle. Elle est surtout constituée par de très nombreuses cellules monstrueuses en dyskératose (fig. 20) dont quelques-unes peuvent d'ailleurs être encore perçues

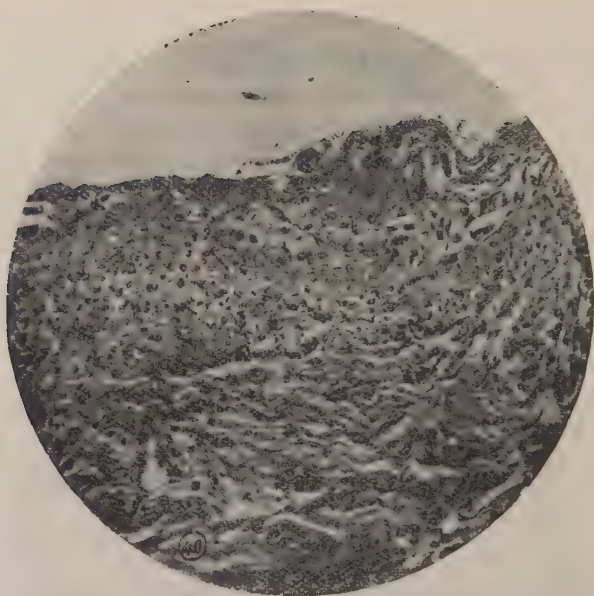


FIG. 19. — Malade de l'observation IX. Lésion cutanée. On remarquera les grosses cellules dyskératosiques dans un épiderme très remanié, sous lequel on trouve une couche de granulome. Gross. 110.

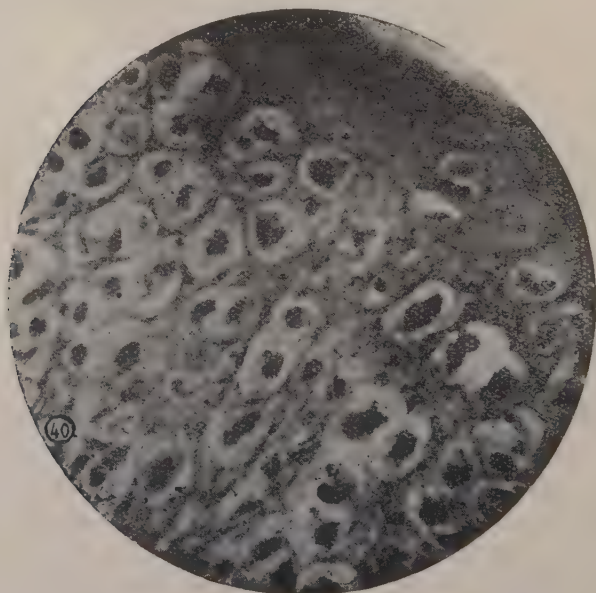


FIG. 20. — Malade de l'observation IX. Lésion cutanée. Les cellules de Darier à un fort grossissement (210).

dans les couches cornées délitées. En d'autres points, la couche épithéliale s'amincit au maximum et on a ainsi des exulcérations.

La tumeur. — Immédiatement au-dessous de la lésion cutanée, on trouve le début de la tumeur. Celle-ci est constituée par des sortes de grappes ou d'amas épithéliaux assez particuliers (fig. 21). Ces sortes

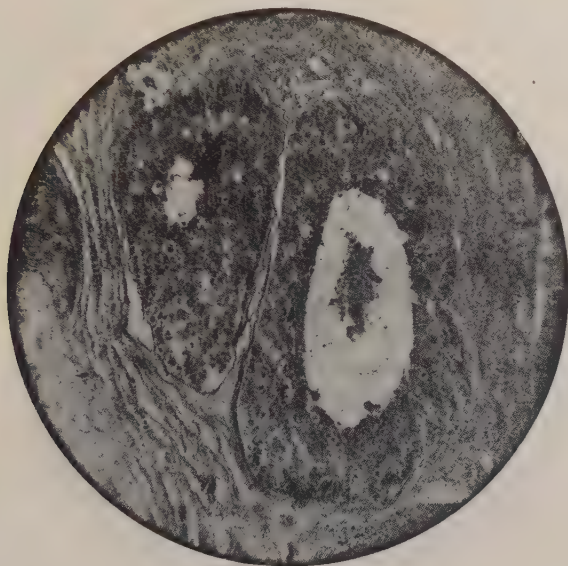


FIG. 21. — Malade de l'observation IX. Deux lobules cancéreux de la tumeur. On remarquera le centre dégénéré et les cellules en dyskératose. Gross. 60.

de globes sont formés par des amas de cellules serrées, à noyaux volumineux, à protoplasme granuleux ; certaines de ces cellules ont manifestement subi la dégénérescence dite dyskératosique et on trouve assez souvent des cellules ayant un protoplasme et un noyau rétractés au centre d'une plage incolore. C'est en somme l'aspect de l'épithélioma du type dit « en rognons pleins ». En effet, beaucoup de ces boyaux sont pleins. A l'intérieur de ces globes pourtant il existe souvent une sorte de dégénérescence qui prend les colorants rouges et dont l'examen montre qu'elle est constituée précisément

par les cellules décrites ci-dessus et qui sont en voie de fonte avec des noyaux en pyknose formant des amas irréguliers. On dirait que les cellules vont de la périphérie au centre et là tombent dégénérées dans une cavité (fig. 22). Ces cellules épithéliomateuses sont acido-philés, assez grosses avec des noyaux présentant toutes les atypies possibles.

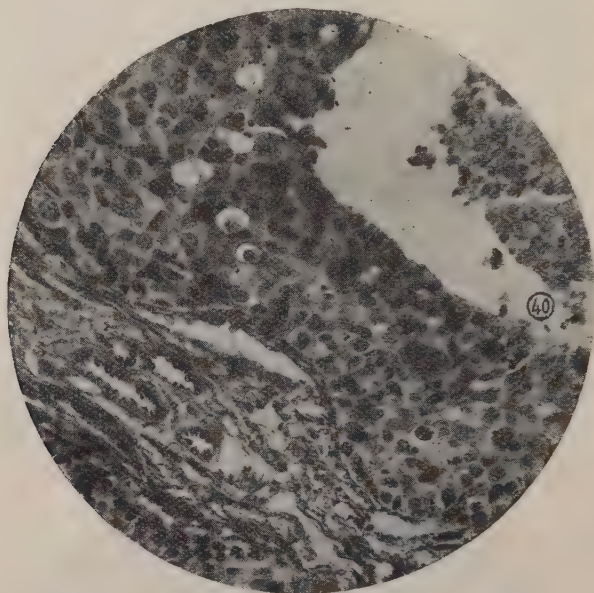


FIG. 22. —Un point de la figure précédente à un plus fort grossissement (110). On remarquera la couche de cellules épithéliales bien limitée à l'extérieur, alors qu'en dedans les cellules sont en dégénérescence.

Dans les globes pleins, il n'y a pas de différenciation glanduliforme à l'intérieur, dans certains, par contre, ainsi que nous venons de le dire, le centre est occupé par une masse nécrotique. Autour de ces globes épithéliaux, on trouve du tissu conjonctif plus ou moins condensé qui les sépare. En somme, ils sont plongés dans un stroma conjonctif assez dense, dans lequel la réaction inflammatoire est discrète et où l'on trouve encore quelques acini glandulaires avec des canaux galactophores dilatés et dans lequel apparaissent ces plages cancéreuses assez arrondies, aux contours bien limités.

Il semble donc bien s'agir d'une forme d'épithélioma assez particulier des canaux galactophores.

Le ganglion prélevé est histologiquement normal sans envahissement par le cancer.

Le cancer qui évolue en surface est toujours du type du cancer des dyskératoses, celui qui évolue en profondeur est généralement le même et ne revêt qu'exceptionnellement le type du cancer glandulaire, ainsi que nous l'avons dit nous préciserons plus loin les particularités anatomiques que nous avons relevées dans notre cas de l'observation VII qui était de ce type.

B. Diagnostic.

Le diagnostic de la maladie de Paget du sein est surtout un diagnostic positif. Le diagnostic différentiel, au moins à la période d'état, est généralement très facile.

Le diagnostic positif tient tout entier dans la définition de Brocq, que nous reproduisons en tête de ce chapitre, ou encore dans celle donnée il y a bien longtemps par Mac Call Anderson (8) : l'affection s'observe surtout chez les femmes qui ont dépassé l'époque de la ménopause : dans les cas typiques après l'ablation des croûtes, la surface affectée est *à vif, d'un rouge brillant* et paraît *granuleuse* ; en la prenant entre le pouce et l'index, on a presque toujours *une sensation d'induration superficielle*, « as if a penny were laid on a soft elastic surface and grasped through a piece of cloth » (Thin) ; les bords de l'éruption sont *nets, abrupts* et souvent *surélevés*.

Le diagnostic différentiel présentera des difficultés variables suivant la période à laquelle on verra la malade.

Au début, il est à notre avis impossible. En effet, les lésions n'ont absolument rien de caractéristique. On peut seulement

soupçonner l'affection si l'on constate, chez une femme âgée surtout, la présence de concrétions cornées ou de croûtes persistantes sur le mamelon ou à sa base, et en particulier, s'il y a en même temps suintement ou rétraction. On a vu au paragraphe précédent l'importance de ces deux dernières constatations. La rétraction du mamelon peut être un signe précoce ainsi qu'en témoigne notre observation I.

On ne peut donc, à cette période, parler de diagnostic différentiel pour une lésion qui n'a pas encore à proprement parler de symptômes caractéristiques. Darier (49, T. 3 p. 631) estimait que l'examen microscopique des squames s'imposait, il est plus prudent et il n'est guère plus compliqué avec les moyens dont nous disposons actuellement de faire une biopsie qui affirmera le diagnostic de maladie de Paget. Mais il faut être très exigeant et ne le porter que si l'on trouve des cellules de Darier absolument caractéristiques comme aspect et surtout comme taille, étant donné qu'il peut exister des cellules dyskératosiques, ou tout au moins ayant cet aspect, dans des mamelons normaux, ainsi que nous l'avons montré (341, 346 et 438). Nous aurons l'occasion de revenir plus loin (Chapitre VI) sur ce point.

A la période d'état, au contraire, le diagnostic différentiel est généralement très facile et un clinicien averti ne s'y trompera pas. Néanmoins il faut toujours avoir présent à l'esprit un certain nombre d'affections qui pourraient les unes être confondues avec la maladie de Paget, les autres au contraire être désignées comme telle.

On se rappellera que la plupart des affections qui peuvent se rencontrer dans cette région, comme en toute autre région du corps, n'ont pas la symptomatologie si spéciale de la maladie de Paget : unilatéralité, longue durée, marche très lente, surface exulcérée, marbrée d'ilôts blanchâtres, épidermisés, squameuse ou croûteuse, bord nettement accusé et polycyclique, induration superficielle papyracée, rétraction précoce du mamelon, intégrité des ganglions, enfin inefficacité des traitements non destructifs. Cette description élimine donc des affections qui s'en éloignent à beaucoup d'égards. Ainsi par exemple : le chancre syphilitique qui était

très probablement en cause dans l'observation de Snow (483), les syphilides tertiaires en nappe, le lupus tuberculeux et le lupus érythémateux, le psoriasis.

Il reste deux diagnostics plus délicats, pour lesquels l'hésitation reste permise : l'*eczéma* et le *cancer*.

L'eczéma du mamelon et de l'auréole sans cancer du sein est presque spécial à la gale et à la puerpéralité, plus rarement il est le reliquat d'une éruption plus étendue. La maladie de Paget en diffère par son évolution lente et progressive, par sa rougeur vive et uniforme, par son aspect un peu papillomateux (*malignant papillary dermatitis* de Thin). L'eczéma est sujet à des poussées extensives et à des régressions, il peut guérir par moment, on peut y constater des vésicules, les bords sont, dans la règle, irréguliers et « émiettés », sa base est œdémateuse plutôt qu'indurée, il est plus souvent bilatéral.

L'eczéma du mamelon et de l'auréole coïncidant avec un cancer banal ulcéré du sein, ou plus exactement consécutif à cette affection, peut soulever un problème plus délicat. Mais l'histoire de la maladie qui montre l'apparition d'abord d'une tumeur puis, un an après environ, l'atteinte de la peau qui s'infiltré et qui ne tarde pas à s'ulcérer par ramollissement est caractéristique, de même que la rétraction du mamelon pendant la phase d'évolution glandulaire, rétraction qui atteint son maximum dans les formes squirrheuses. Même, si tous les points de cette histoire clinique faisaient défaut, la constatation d'une ulcération à bord rouge violacé, induré et mamelonné mais non décollé, dont le fond suinte un ichor fétide, au centre d'une zone eczématisée, à bords émiettés et irréguliers, sujette à des poussées, parfois vésiculeuse par place, orientera plutôt vers le cancer du sein ulcéré et eczématisé secondairement que vers la maladie de Paget « cancérisée ».

Le cancer du sein ou des téguments du mamelon, même lorsqu'il n'est pas entouré d'une zone d'eczéma, peut simuler la maladie de Paget.

Il n'est pas classique de faire ce diagnostic différentiel. D'arrière ne l'envisage que pour les localisations extramamelonnaires qui pourraient être confondues avec l'épithélioma plan cicatriciel (49, T. 3, p. 631). Brocq signale également cette

affection, mais comme étant susceptible de simuler les localisations mamelonnaires (68, T. 2, p. 737). Dupouy écrit : « Les manifestations cancéreuses strictement superficielles sont rares au sein : on ne connaît pas d'exemple d'épithélioma tubulé plan ou cicatriciel, sur ces surfaces très protégées » (155).

Un fait récent nous induit à penser qu'il faut avoir présent à l'esprit, lorsqu'on examine une ulcération du sein, la notion de l'existence de ces formes de cancer qu'élimine Dupouy et également celle de la possibilité de formes anormales, ou plutôt inhabituelles.

Tout d'abord, il ne faut pas tenir compte de l'affirmation de Dupouy, car, lorsqu'il l'écrivait on connaissait des observations des formes de cancers dont il niait l'existence sur la peau du mamelon. Pour ne retenir que celles qui ont été rencontrées au mamelon ou à l'auréole nous signalerons le cas de Brodie ⁽¹⁾ et de Barling ⁽²⁾, le cas de Bruch ⁽³⁾ qui était un épithéliome pavimenteux lobulé corné, ceux de Czerný ⁽⁴⁾, de Robinson ⁽⁵⁾ et de Morestin ⁽⁶⁾.

Ces épithéliomas du mamelon et de l'auréole sont à vrai dire assez rares. Ils peuvent être secondaires et succéder à un papillome ou à un kyste sébacé (Bryant). Les épithéliomas primitifs se présentent sous divers aspects : Robinson (loc. cit.) a observé un *ulcus rodens* mais généralement il

(¹) BRODIE. Lectures on Pathol. and Surg. 1846.

(²) BARLING, G. Carcinoma of breast following eczema of nipple, *Transact. of the pathol. Soc. London*, vol. XLI, 1890, p. 219 à 221.

(³) BRUCH. Epithélioma pavimenteux lobulé, corné, d'apparence calcifié chez un homme. *Bulletins et Mémoires de la Société de Chirurgie de Paris*, 1885, p. 887 à 890.

(⁴) CZERNÝ. Epithelialcarcinom der Mamma *Centralblatt für Chirurgie*, 1886, p. 38 à 40. N° 24 (supplément) Bericht ueber die Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie, XV Kongress.

(⁵) ROBINSON. H. Betham, Rodent ulcer of the male breast. *Transact. of the pathol. Soc. London*, vol. XLIV, 1893, p. 147 à 148.

(⁶) MORESTIN. Deux cancers distincts sur le même sein. Epithélioma du mamelon et épithélioma glandulaire de la mamelle. Névralgie intercostale. *Archives générales de Médecine*, 1903, II^e semestre, p. 961 à 969.

s'agit de tumeurs de structure histologique variable qui s'ulcèrent.

Il est évident que toutes ces formes ne peuvent pas se confondre avec la maladie de Paget. Dans beaucoup d'observations, le mamelon au lieu d'être rétracté est presque toujours projeté en avant. La petite tumeur primitive est parfois très dure : dans le cas de Brodie (loc. cit.) elle offrait la consistance de la pierre, elle avait une consistance cornée dans le cas de W. H. Battle et Maybury⁽⁷⁾. Les ganglions sont envahis : si ceux du creux axillaire restent indemnes ceux du creux sus claviculaires sont atteints, comme dans le cas de Czerny (loc. cit.) Néanmoins certains de ces cas peuvent simuler la maladie de Paget.

Ainsi, dans le cas de Morestin (loc. cit) la malade âgée de 56 ans avait une rétraction du mamelon gauche, à la place duquel on trouvait une petite croûte brunâtre recouvrant une ulcération grande comme l'ongle du petit doigt, à fond rose vif, très finement granuleuse, limitée par un contour presque régulièrement circulaire sans bord surélevé. Il n'y avait aucune induration, ni autour, ni au-dessous de l'ulcère. L'examen du sein et de l'aisselle ne révélait rien de particulier. Des médecins de l'hôpital Saint-Louis consultés proposèrent des diagnostics différents : il s'agit probablement d'une maladie de Paget répondirent Balzer et du Castel, c'est sans doute un épithélioma dirent de Beurmann et Danlos. Hallopeau, qui n'avait pu voir la malade, était d'avis que l'absence de lésions eczéma-toïdes devait faire rejeter l'idée d'une maladie de Paget. L'examen histologique de Brault montra qu'il s'agissait d'un épithélioma cutané tout à fait au début. L'ulcération de surface avait détruit sur une faible étendue l'épiderme. A son niveau, de chaque côté, les prolongements interpapillaires du corps muqueux de Malpighi poussaient dans le derme de fins prolongements anastomosés formés de cellules dont quelques unes étaient glycogénées.

⁽⁷⁾ W. H. BATTLE et MAYBURY. Primary epithelioma of the nipple in a girl aged eleven. *The Lancet*, t. CLXXXIV, n° 4683, may 31, 1913, p. 1521 à 1522, 2 fig.

Le cas de Cornil (100 p. 239) est encore plus intéressant : « Le sein, peu volumineux, présentait à l'extrémité du mamelon une ulcération très limitée, recouverte d'une croûte ; le mamelon était pointu et un peu dur. Au-dessous du mamelon, il y avait dans le sein une tumeur légèrement indurée, plate, unique, un peu translucide, avec des nodules périphériques. J'ai fait des coupes du mamelon suivant sa longueur, comprenant la surface ulcéreuse et les conduits galactophores suivant leur direction longitudinale. A la surface ulcérée, il y avait une croûte formée de cellules cornées, mortifiées ; au-dessous de cette croûte épidermique on observait un petit foyer d'épithélioma rempli de cellules épithéliales polyédriques détachées. La paroi de ce foyer montrait des papilles couvertes de plusieurs rangées d'épithélium, dont les plus profondes étaient cylindriques à la façon du corps muqueux. De ce foyer partaient des conduits galactophores tapissés et remplis des mêmes cellules pavimenteuses. Sur trois de nos préparations qui avaient été bien orientées, nous avons pu suivre l'origine et la continuité des canaux galactophores ainsi altérés, partis du foyer superficiel, se dilatant dans leur sinus et se continuant jusqu'au dessous du mamelon dans leurs divisions secondaires. »

Ce cas est particulièrement intéressant à notre avis. Il s'agissait d'un épithélioma pavimenteux, parti des orifices des canaux galactophores du mamelon et propagé à la glande le long des mêmes canaux. Cornil ne fait pas entrer son observation dans le cadre de la maladie de Paget. Les idées que nous exposerons plus loin sur la pathogénie de cette affection ne nous permettent pas non plus de l'y faire rentrer, d'autant que la description histologique quoique brève, semble formelle à cet égard. Mais, outre que cette observation montre que certaines ulcérations néoplasiques développées aux dépens des canaux galactophores peuvent, cliniquement, simuler la maladie de Paget, elle révèle encore que le type histologique de ces néoplasmes n'a rien de commun avec les lésions anatomiques de cette affection. C'est là un point important à retenir pour la discussion de sa pathogénie.

Nous avons nous-mêmes observé un cas d'adénome dendritique en voie de transformation néoplasique qui avait donné une ulcération qui cliniquement avait été étiquetée : maladie de Paget.

OBSERVATION X (*Personnelle, inédite*). — Mme V..., 42 ans, vient consulter le 16 juillet 1930, à la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille, pour une petite lésion ulcéreuse du mamelon gauche, remontant à quatre ans au moins.

On ne relève rien de particulier dans ses antécédents héréditaires. Dans ses antécédents personnels, on ne note qu'une seule grossesse il y a douze ans. Elle a eu des abcès du sein bilatéraux à l'occasion de l'allaitement de son enfant. D'ailleurs, pendant toute la durée de l'allaitement elle a eu des crevasses du mamelon des deux côtés, mais le côté gauche a été plus crevassé et plus douloureux. Ces crevasses ont guéri après l'allaitement.

Trois ans à peu près après cet épisode, la peau du mamelon gauche s'est de nouveau crevassée. La malade a fait divers traitements sans obtenir la guérison de ces ulcérations ou de ces crevasses.

L'ulcération actuelle a débuté, il y a environ quatre ans, par une minuscule lésion, non ulcérée, simplement érythémateuse, qui se recouvrait d'une petite squame. Elle s'est agrandie peu à peu, sans être jamais douloureuse. Depuis un an, elle s'est ulcérée. En même temps, apparaissait une croûte qui se reformait lorsqu'elle tombait. Une prise de sang fut faite qui donna une réaction de Bordet-Wassermann positive, des traitements antisypilitiques institués à la suite de cette constatation n'amenèrent aucune amélioration. C'est alors que la malade se décide à venir à la consultation de la Clinique dermatologique de l'Antiquaille.

Actuellement : On constate que le mamelon gauche a disparu. A sa place, on trouve une ulcération d'un rouge vif, de l'étendue à peu près d'une pièce de 1 fr. Son contour est irrégulier. Elle est suintante. Une croûte qui s'enlève facilement la recouvre. Ses bords sont nets, un peu entaillés. A la partie inférieure, il existe un « rentrant » de téguments sains, non ulcérés.

Sous cette ulcération, on sent une induration superficielle, sous forme d'un disque arrondi, situé immédiatement sous l'emplace-

ment du mamelon et débordant l'ulcération, son épaisseur est de quelques millimètres (de 4 mm. environ), il est dur, rigide. Au-dessous de cette induration, on ne perçoit, à la palpation, aucune sensation particulière, bien qu'on ait cru d'abord sentir les canaux galactophores indurés.

L'examen de la glande mammaire est négatif.

On perçoit, dans l'aisselle, un ganglion très haut situé, peut-être inflammatoire.

On porte le diagnostic clinique de maladie de Paget du mamelon et on envoie la malade à M. J. Coste pour qu'il la traite par la radiothérapie, la biopsie devant être faite seulement après l'irradiation.

On fait deux séances de radiothérapie suivant la technique de M. Coste : une sur le sein, une sur la région axillaire (Sein : feu nu, 2 mill., 16 cm. d'étincelle, 45 minutes, distance 22 cm., Ampoule Coolidge Stand. Creux axillaire après volet : feu nu, 2 mill., 16 cm. d'étincelle, Amp. Coolidge Stand., une heure, distance 30 cm.).

Après ce traitement par la radiothérapie, on fait l'ablation de la lésion : on enlève l'ulcération et le disque dur sous-jacent. La tumeur cutanée apparaît disposée en cône, à pointe entrant dans le sein d'environ dix millimètres.

L'examen histologique de la biopsie et des pièces opératoires montra qu'il s'agissait dans ce cas d'un épithélioma dendritique.

Sous les régions où l'épiderme était resté sain, l'aspect de la tumeur était celui d'un adénome dendritique, mais l'étude plus attentive des cellules tumorales faisait déjà penser à une dégénérescence néoplasique possible. En ces points, il n'y avait pas de stroma réactionnel.

Au contraire, au niveau de l'ulcération, aucun doute n'était possible : il s'agissait bien d'un épithélioma dendritique. En effet, l'aspect était celui d'une série de cavités alvéolaires dans lesquelles on voyait des prolongements conjonctifs qui s'anastomosaient les uns aux autres, qui semblaient flottants par place dans les cavités et qui étaient recouverts d'un épithélium atypique. A ce niveau, on trouvait sous l'ulcération une infiltration de plasmocytes et de polynucléaires.

Tous ces cas montrent qu'il faut amender l'opinion classique et retenir les néoplasmes cutanés du mamelon et de l'auréole parmi les affections dont le diagnostic différentiel peut et doit se discuter avec la maladie de Paget.

Certes, il s'agit là d'affections somme toute assez rares. Mais rien ne nous dit que si tous les cas étiquetés cliniquement maladie de Paget avaient été examinés histologiquement, les observations analogues aux précédentes ne seraient pas plus nombreuses. D'autre part, il y a à notre avis un très réel intérêt scientifique à bien étudier l'anatomie pathologique de ces cas, les discussions sur la nature et la pathogénie de la maladie de Paget et des dyskératoses en général ne peuvent qu'en bénéficier et les observations comme celles de Cornil ont un intérêt capital.

Lorsqu'ils évoluent, les néoplasmes cutanés du mamelon et de l'auréole sont encore susceptibles de simuler la maladie de Paget accompagnée de son cancer. Ces lésions peuvent s'accroître parfois rapidement, envahir la peau voisine sur laquelle on voit apparaître des noyaux cancéreux secondaires. A ce stade, comme au précédent d'ailleurs, la présence d'une zone eczématoïde péri-ulcéreuse et l'histoire clinique de l'affection seront d'un précieux secours pour orienter le diagnostic.

„Dans tous les cas douteux il sera d'ailleurs tranché par la biopsie. Darier indique (49, T. 3, p. 631 et 632) également l'examen microscopique des squames comme susceptible de fournir un criterium décisif « Dans la maladie de Paget, et jamais dans aucune lésion analogue, les squames lamelleuses détachées avec une pince, examinées dans la solution de potasse à 40 pour 100, ou mieux dégraissées par l'alcool et l'éther, et montées dans de la glycérine iodée, montrent, parmi les cellules cornées lamelleuses, des *pseudo-coccidies*. Ce sont des corps arrondis ou ovalaires, à double contour, ou contenus dans une vacuole, dont le diamètre inégal est parfois supérieur de beaucoup à celui d'une cellule épidermique. »

C. Evolution.

La lenteur de son évolution est un des principaux caractères de l'affection.

Dans son mémoire, J. Paget, lui assignait une durée de dix huit mois à deux ans avant sa transformation en squirrhe du sein. Très rapidement, ainsi que nous l'avons déjà dit, cette opinion se modifia lorsqu'un nombre suffisant d'observations eut été apporté. Actuellement, nous avons toute une gamme de cas, depuis ceux ayant évolué vers le cancer en quelques semaines, jusqu'à ceux ne présentant des signes de dégénérescence de la glande qu'après 30 ans (Fabry et Trautmann).

Mais, lorsqu'on aborde cette question de l'évolution, il faut bien se rappeler que les déclarations des malades, auxquelles nous sommes réduits dans la plupart des cas, sont toujours sujettes à caution. Leur lésion a pu leur échapper longtemps. D'autre part, les observations anciennes ne comportent généralement pas d'examens anatomiques ou des examens anatomiques incomplets, ne concernant par exemple que la lésion cutanée et négligeant le sein, ou bien ne concernant que celui-ci et négligeant l'épiderme. Ainsi dans un cas de Savory (447) dont on trouvera l'observation dans la thèse de Wickham une malade de 66 ans, dont il amputa le sein faisait remonter le début de ses lésions (mamelon rétracté, auréole croûteuse et ulcérée) à sept semaines, malheureusement l'auteur n'apporte aucun examen histologique. D'autres observations sont même douteuses quant au véritable diagnostic, ainsi le cas de Terragli et Campana (510) ne répond pas aux descriptions cliniques habituellement données, de l'affection. Il en est de même des deux cas de Spremolla (486) sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir au chapitre V : Pathogénie et de certains des huit cas de J. Mestchanski (366) ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Le cas rapporté par M. Ambrosoli (7) doit être également rayé de la liste des maladies de Paget authentiques. En effet, l'examen

Aussi, nous avons renoncé à un travail que nous avions commencé et qui consistait à grouper les observations publiées suivant les renseignements fournis quant à la durée, l'évolution, la terminaison, en ne tenant compte que de celles où un examen histologique complet levait tous les doutes. D'ailleurs, dans sa thèse (155) F. Dupouy a publié des tableaux récapitulatifs des cas antérieurs à 1910. On pourra se rendre compte en les consultant de la variabilité de l'évolution suivant les malades et aussi de ce qu'il a d'artificiel dans une statistique réunissant des renseignements aussi disparates.

Nous sommes pourtant bien obligé d'en tenir compte et d'exposer les conclusions auxquelles est arrivé cet Auteur. Mais avant, nous allons esquisser l'évolution clinique habituelle de l'affection.

Nous avons vu précédemment au paragraphe : Symptomatologie, que la maladie de Paget débutait sous forme d'une lésion croûteuse ou d'une simple desquamation de petites concrétions cornées ou de fines croutelles adhérentes, lésion plus ou moins prurigineuse et douloureuse. Dans la très grande majorité des cas l'affection siège au mamelon et à son extrémité, moins fréquemment à la base et très rarement sur l'auréole. Sous l'influence du prurit, ou sous l'action du frottement des vêtements, la croûte est arrachée ou encore tombe du fait d'une thérapeutique (pansements humides, vaseline). Elle laisse une excoriation légèrement suintante. C'est la concrétion de ce suintement qui va reformer la croûte aussitôt après sa chute. Ce fait se renouvelle pendant plus ou moins longtemps. Quels que soient les soins locaux et les pansements que lui oppose la malade, l'ulcération ou la fissure ne

histologique montrait des dégénérescences et des métamorphoses régressives des épithéliums qui étaient celles que l'on rencontre habituellement dans les épithéliomes ordinaires de la peau et non celles qui déterminent la formation des cellules de Darier. Enfin, des faits comme celui de M. Walther (534) sont impossibles à classer en l'absence de toute vérification histologique. Ils auraient pourtant un grand intérêt pour l'étude du diagnostic de l'affection. On pourrait d'ailleurs allonger cette liste d'un certain nombre d'autres cas contestables.

guérit pas. Elle tend au contraire à s'accroître, mais généralement avec une infinie lenteur. Cette extension superficielle peut durer des années (presque 20 ans dans un cas de Wickham, 542, trente ans dans un autre de Fabry et Trautmann, 168) si la lésion s'accroît elle gagne autour d'elle tout le mamelon puis l'auréole, débordant même sur la peau de la mamelle pour donner finalement une ulcération de l'étendue d'une paume de main ou d'une soucoupe. Elle peut même, exceptionnellement toutefois, dépasser le sein et gagner autour. Ainsi, Karl Zieler (561) a observé une malade chez laquelle l'affection débuta au mamelon gauche par un petit bouton, la malade étant âgée de 62 ans. En un an, elle gagne tout le mamelon qui se rétracte, puis l'auréole. Cinq ans après, c'est une plaque énorme, comme les deux mains, à extension progressive. Neuf ans après elle a gagné l'épaule le dos, le ventre, le côté droit du sternum. Il existe une adénopathie axillaire, mais la glande mammaire semble normale. La malade succombe à une affection intercurrente. En même temps qu'elle envahit en surface l'affection gagne en profondeur. Elle s'indure rapidement. Elle atteint peu à peu le muscle mamillaire dans sa totalité. Le mamelon s'effrite, prend l'aspect grignoté, s'affaisse, s'élargit et disparaît par une rétraction centripète et progressive.

Telle est, schématiquement, l'évolution de la maladie lorsqu'elle s'étend parallèlement en surface et en profondeur. On la trouve relatée dans beaucoup d'observations.

Il n'en est pas toujours ainsi et dans d'autres cas l'évolution se fera avec une rapidité plus grande dans l'un ou l'autre sens. Nous avons déjà fait allusion à des observations dans lesquelles l'extension se faisait exclusivement en surface pendant de longues années avant de gagner la profondeur : ainsi dans les cas de Wickham, Fabry et Trautmann, Zieler, relatés ci-dessus, ainsi dans le cas de J. Clarke (96) où après 7 ans d'évolution l'affection a débordé l'auréole sans provoquer ni tumeur, ni adénopathie, ainsi dans un autre cas de Wickham ou après huit ans la plaque superficielle était très large (10 cm/8 cm). Dans un cas de Jamieson (246) au bout de 20 ans la plaque débordant le sein avait gagné l'aisselle. Elle

s'accompagnait alors, d'ailleurs, d'une adénopathie axillaire. Dans un cas de Duhring et Wile (152) au bout de dix ans l'extension n'est encore que superficielle, il en est de même dans un cas de Stowers (491) au bout de 13 ans, au contraire, au bout de dix ans dans un cas de R. Lindt (306) la lésion débordant l'auréole a bien également gagné la peau mais il y a une adénopathie axillaire formée de gros ganglions (glande cliniquement intacte). Il en est de même dans le cas de Fabry et Trautmann, auquel nous avons déjà fait allusion, où après trente ans d'évolution la plaque a gagné toute la mamelle ; en plus de l'adénopathie axillaire il existait dans ce cas un nodule cancéreux intraglandulaire. La malade de B. Schmidt (449) avait vu en huit ans la maladie recouvrir toute la surface mammaire, sans qu'on puisse constater cliniquement la moindre tumeur. Après l'amputation du sein on trouva un noyau cancéreux.

Exceptionnellement, on peut voir une extension très rapide en surface, mais, dans ces cas, l'extension en profondeur se fait également, quoique moins apparente cliniquement. Ainsi, dans un cas de Tschlenoff (523) en six mois se constitue une maladie de Paget superficielle de toute la mamelle gauche. Au bout de ce temps d'ailleurs on constate l'existence d'un cancer.

Lorsque l'extension se fait surtout en profondeur, on constate très rapidement l'existence d'une tumeur sous-jacente, alors que la plaque superficielle est encore réduite. Nous avons précédemment rapporté les cas de M. G. Barbier (30 et 31) et celui de notre malade de l'observation VIII. Nous rapportons ci-dessous une autre observation que nous devons à l'obligeance de M. Laroyenne et dans laquelle un cancer apparut sous une lésion minime.

OBSERVATION XI (*Inédite, due à l'obligeance de M. Laroyenne*).
— *Maladie de Paget du mamelon. Epithélioma du sein à type galactophore.* — Mlle D... Amélie, 42 ans, domestique, entre le 10 février 1928 à l'Hôtel-Dieu dans le service de M. Laroyenne, salle Ollier, pour une affection du sein gauche.



FIG. 23. — Aspect de la lésion de la malade de l'observation XI. On remarquera que le mamelon a complètement disparu.

On ne relève rien de particulier dans ses antécédents héréditaires ou collatéraux.

Dans ses antécédents personnels, on note qu'elle a toujours joui d'une bonne santé. Elle a été réglée à 17 ans, et l'est assez régulièrement depuis.

Histoire de l'affection actuelle :

Le début remonte à dix-huit mois. A ce moment-là la malade s'est aperçue de la présence d'une petite crevasse sur le mamelon gauche. Celui-ci a disparu ensuite peu à peu. A sa place apparaît une petite croûte blanchâtre, saignant par le grattage et se reformant aussitôt après qu'elle était enlevée.

Quelque temps après la disparition du mamelon, la malade remarque au-dessous une zone indurée.

A aucun moment ces lésions n'ont été douloureuses.

A l'entrée, à l'examen, le sein gauche ne paraît pas augmenté de volume. Le mamelon a complètement disparu. Il existe à sa place une petite zone érythémato-squameuse de l'étendue d'une pièce de cinquante centimes, recouverte d'une pellicule blanchâtre dont le centre est occupé par une petite croûte noirâtre (fig. 23).

Cette plaque repose sur une induration légère sous-jacente, dure et adhérente à la peau qui donne le signe de la peau d'orange.

L'exploration du reste de la mamelle ne révèle la présence d'aucun autre noyau induré. Celle des aisselles ne montre aucun ganglion axillaire, pas de ganglion sus-claviculaire. Celle de l'autre sein est négative.

Intervention le 11 février 1928 (M. Laroyenne). Amputation du sein gauche. On ne fait pas de curage ganglionnaire.

L'examen de la pièce opératoire montre que l'induration s'étend en profondeur vers les canaux galactophores. On prélève pour l'examen histologique un fragment de la tumeur cutanée et un fragment à distance de la glande.

Le 22 mai 1928, la malade est revue. Les ganglions axillaires qu'on avait trouvés dans les suites opératoires ont rétrogradé

Examen histologique :

Le premier fragment de la partie superficielle du sein montre de gros canaux galactophores coupés longitudinalement. Entre ceux-ci on voit des boyaux de cellules épithéliales atypiques, dont

quelques-unes tendent à former des tubes. Ces cellules présentent des monstruosités nucléaires et des mitoses fréquentes. Le stroma conjonctif peu abondant présente peu de cellules inflammatoires. Il s'agit donc d'un épithélioma atypique du sein à point de départ possible au niveau des galactophores, vu sa localisation.

Le deuxième fragment montre du tissu glandulaire normal avec simple hyperplasie des tubes glandulaires, mais sans aucune formation rappelant un épithélioma.

L'épiderme présente l'aspect classique de la maladie de Paget.

M. G. Milian a étudié (368) un cas analogue qui cliniquement ne présentait aucune tumeur sous-cutanée, ni mammaire et qui pourtant anatomiquement se révélait comme une épithéliose dans laquelle le néoplasme avait envahi les canaux galactophores. On trouve d'ailleurs d'autres observations dans la littérature : ainsi celle de G. Barling (35) dans laquelle après six mois d'évolution on constatait un cancer du sein, celle de Jacobæus (239) dans laquelle on trouvait, après un an d'évolution, une tumeur mammaire et une adénopathie axillaire et claviculaire, celle de Volterrani (532) dans laquelle on constate une évolution analogue à la précédente.

Ainsi donc, il semble que, d'après l'évolution, on pourrait décrire une forme superficielle, donnant le plus souvent un cancer tardif, et une forme profonde rapidement évolutive. En réalité, ce serait là une division arbitraire et inutile car rien ne peut permettre, en face d'un cas donné à son début, de prévoir son évolution ultérieure. L'extension superficielle rapide permet toutefois de porter sans crainte de se tromper, un pronostic très grave à brève échéance.

Ce qui importe le plus c'est l'état du mamelon. Nous avons vu plus haut ce qu'écrivait Darier : « Quand la rétraction du mamelon est effectuée, il faut s'attendre et souvent dans un délai de moins de deux ans, à ce que se développe un cancer. » Cette opinion est confirmée par Dupouy (155) qui a particulièrement étudié ce point dans sa thèse. Il a d'abord recherché au bout de combien d'années se faisait cette rétraction. Sur 56 cas il a constaté qu'elle avait eu lieu 42 fois

dans les trois premières années, 48 fois dans les quatre premières. Il admet que dans la maladie de Paget il y a deux stades évolutifs que les auteurs confondent en un seul : un premier, qui va du début réel ou non, de la maladie, jusqu'à celui de la rétraction ; un second qui comprend la durée totale de l'évolution maligne de l'épithélioma du mamelon. La rétraction du mamelon se fait rapidement puisqu'il suffit d'une durée de deux années, en général, pour transformer ce dernier en une tumeur à caractères cliniquement cancéreux.

L'apparition de cette tumeur, lorsqu'elle siège sous le mamelon rétracté, se fait sous forme d'un noyau dur, superficiel ou profond. On peut observer, au cours de cette évolution, l'écoulement d'un liquide séreux comme dans le cas de Me-neau (363) fétide, abondant, parfois purulent et sale comme dans un cas de Wickham (542). A la place du mamelon apparaît une ulcération qui, le plus souvent a tous les caractères d'une ulcération cancéreuse, parfois elle est recouverte de bourgeons saignants, comme dans un cas de Jacobæus (239) et dans un autre de Bégouin et Petges (40). Cette tumeur peut s'étendre en surface, devenir bourgeonnante. Dans le cas de Dambrin et Clermont (108) il existait une tumeur du sein adhérente à la peau et aux plans profonds, avec trois ulcérations d'un rouge vif, à bords très nets, suintantes, en peau saine et deux plaques couvertes de croûtes gris noirâtre sur la partie interne du sein. Il en était de même dans un cas de Wickham (542).

Le cancer s'étend ensuite en profondeur mais, le moment où la glande participe à ce processus ne paraît pas fixe. Là encore la rapidité de l'évolution est variable suivant les cas. Dans certains, il semble bien que l'atteinte de la glande se fasse peu après celle des canaux galactophores. On peut la déceler cliniquement par l'apparition d'une dureté suspecte dans la glande ou par celle d'une tuméfaction à caractères nettement cancéreux : dure, à contours nets, parfois volumineuse, dans un sein où l'on perçoit une tumeur du mamelon. Le cancer qui apparaît ainsi évolue déjà certainement depuis quelque temps et l'on est amené à penser que son début a été très voisin de celui du cancer des canaux galactophores. D'ail-

leurs, après amputation du sein on a parfois constaté la cancérisation d'une glande qui avait toujours paru saine à l'examen clinique. Mais il faut bien ajouter que d'autres fois la glande était saine, alors que l'épithélioma du mamelon était très avancé.

La glande mammaire peut donc devenir cancéreuse aussi bien au cours de la rétraction du mamelon, que vers sa fin, ce qui est le cas habituel ou qu'un certain temps après celle-ci, cette dernière éventualité restant cependant exceptionnelle. Il est d'ailleurs probable que la glande est atteinte par le processus néoplasique beaucoup plus tôt qu'on ne le croit. On en a une preuve par les suites opératoires des résections partielles du sein. Dans des cas où il n'y avait aucune tumeur perceptible l'ablation même large de la plaque cutanée fut suivie d'une récurrence néoplasique. Ainsi, dans le cas de M. L. Bory (58) et dans celui de Vignolo-Lutati (530).

L'évolution habituelle de la maladie de Paget du mamelon se fait donc vers le cancer du sein. C'est dans un nombre infime de cas que l'on a observé l'apparition de la lésion sur l'autre mamelle. Nous avons dit précédemment que Darier déclarait n'avoir jamais vu d'évolution bilatérale simultanée. Depuis qu'il écrivait ceci (49 T. 3, p. 628) on trouve un cas douteux de Lenglet (294). Dans deux autres cas on a noté la prise postérieure du mamelon opposé. Dans une observation de Wickham (542) concernant une femme de 58 ans chez laquelle évoluait depuis l'âge de 32 ans, soit depuis 26 ans, une maladie de Paget du mamelon droit, le mamelon gauche est atteint à son tour. La malade de Tschlenoff (523) avait à trente trois ans une maladie de Paget superficielle de tout le mamelon droit et de toute la mamelle gauche, avec cancer du sein et adénopathie axillaire des deux côtés. Dans ces cas bilatéraux, la rapidité d'évolution a été beaucoup plus marquée pour le mamelon atteint en second lieu.

L'évolution de la maladie de Paget lorsqu'elle s'accompagne d'un cancer du sein est variable suivant le type et la localisation de celui-ci. A ce moment là elle devient celle des néoplasmes de cette glande. Dupouy (155 p. 25) admet comme vraisemblable que tous les traumatismes, physiologiques ou

autres, ne sont pas sans avoir une réelle influence sur l'apparition comme sur le développement d'une tumeur maligne du sein. De même, il est possible aussi que les infections répétées locales et peut-être générales, ne soient pas non plus complètement étrangères à ces processus malins. Nous avons déjà fait allusion à une observation de Tschlenoff (523) dans laquelle l'évolution très rapide a, peut être, été influencée par une mastite suppurée et par des antécédents héréditaires et personnels tuberculeux. Dupouy fait jouer également un rôle à la nature du terrain mammaire. Il fait remarquer qu'il est très fréquent de rencontrer une atrophie des glandes mammaires, chez les femmes des villes principalement du fait de l'allaitement mercenaire ou artificiel, et ce caractère se retrouve souvent fixé par l'hérédité. Cette atrophie peut aussi résulter de l'absence fonctionnelle de la glande. Elle peut être favorisée par une tendance précoce de l'individu à la sclérose organique. C'est celle-ci qui, d'après lui, formerait une barrière à l'envahissement néoplasique et expliquerait les longues évolutions observées chez certaines malades par Darier (in thèse Wickham), par Zieler (561), par Dawson (129), Lindt (305), Towle (519). L'atrophie et la sclérose glandulaires expliquent cette préservation, au moins momentanée, des parties profondes du sein.

Lorsqu'un cancer du sein se développe sous une plaque cutanée de maladie de Paget, les malades les plus négligentes se décident à suivre les thérapeutiques qu'on leur propose, aussi on trouve dans la littérature bien peu de cas où la maladie ait été entièrement abandonnée à elle-même et n'ait pas été ralentie ou arrêtée momentanément par une intervention thérapeutique quelconque. Et même parmi ces cas, la plupart sont nécessairement incomplets : après avoir refusé l'amputation, les malades ont été perdues de vue. On en trouve pourtant deux cas qui ont été publiés et d'après lesquels on peut se faire une idée de l'évolution de l'affection lorsqu'elle est abandonnée à elle-même. Ce sont deux observations anciennes.

La première est celle d'une malade de H. Morris (372) dont l'étude histologique des pièces d'autopsie a été faite par G. Thin. Le début de sa maladie s'était fait à l'âge de 30 ans. Le

mamelon gauche présentait à ce moment là une croûte légère recouvrant une surface sous-jacente humide. A trente deux ans le mamelon était en voie de rétraction et à trente cinq ans on constatait à sa place une ulcération assez profonde, à fond purulent, l'auréole était eczémateuse, à vif. La lésion était arrondie et présentait une extension progressive. En même temps on trouvait des ganglions axillaires et des points durs dans la glande. L'évolution de l'épithélioma glandulaire, depuis le moment où il fut constaté dura à peine une année. La malade succomba à la suite d'une généralisation cancéreuse aux ganglions bronchiques et aux poumons, au foie et aux capsules surrénales.

La seconde est due à Stowers (491). Elle concerne une femme qui fut opérée à 51 ans d'un cancer banal du sein droit et chez qui se développa, vers 52 ans, une maladie de Paget typique du sein gauche dont toute l'évolution se fit en moins de deux ans. La malade succomba, à 55 ans, elle aussi à la généralisation de son cancer qui avait provoqué une érosion du sternum. Elle avait été traitée par des cautérisations à la pâte de Vienne et avait subi l'ablation de la lésion qui récidiva six mois après. Elle refusa l'amputation et mourut huit mois après ⁽¹⁾.

Ainsi, lorsque l'affection est abandonnée à elle-même après le développement d'un cancer du sein, l'évolution est assez courte. Aussi si l'on admet avec Dupouy (155, p. 43) une durée de deux et même de trois années comme nécessaire à l'évolution complète de l'épithélioma du mamelon, on voit que la phase maligne de la maladie de Paget n'excède pas cinq années. Et encore est-ce un maximum qui est loin d'être toujours atteint. Cet auteur estime que l'affection n'a donc pas, au sein, une durée presque « indéfinie » ou, du moins

(¹) L'existence des métastases vertébrales et pleurales a également été signalée. Dans un cas de Jonas (248), la malade qui présentait un double épithélioma ulcéré subit une ablation très large. Elle succomba avec des métastases vertébrales. Dans un cas de Volterrani (532), malgré l'extirpation des lésions cutanées, une récidive *in situ* se produisit et la malade mourut d'une métastase vertébrale. Dans un cas, Erhardt (157) a constaté des métastases pleurales.

une évolution très lente comme on l'admet généralement. Ce qui peut se produire lentement, c'est ce passage du début aux phases malignes. Dans la généralité des cas, cette durée est très écourtée et se réduit, si l'on tient compte absolument des renseignements fournis par les observations publiées, à un laps de temps souvent minime.

En somme et pour résumer tout ce qui précède on peut dire que l'évolution de la maladie de Paget est très variable suivant les cas. Elle peut se borner très longtemps au développement lent d'une plaque cutanée qui ne se compliquera qu'au bout de plusieurs et parfois de nombreuses années, d'un cancer du sein. Au contraire, elle peut présenter cette évolution maligne profonde d'emblée, alors que l'ulcération est encore minime. Entre ces évolutions extrêmes on peut ranger l'évolution indiquée généralement par les classiques dans laquelle marche de pair l'extension superficielle et l'extension profonde.

Mais quelles que soient les modalités de l'évolution, celle-ci se termine toujours par le développement d'un cancer sous-jacent à la lésion cutanée.

D. Pronostic.

Le pronostic de cette affection est donc, en général, mauvais. Il l'est même dans les cas relativement favorables, c'est-à-dire dans les formes évolutives à développement longtemps superficiel, si le traitement se fait attendre. Il est particulièrement mauvais dans les formes à début très écourté qui ont une évolution singulièrement rapide et maligne.

Pour porter un pronostic dans un cas donné, il faudra tenir compte de l'évolution antérieure et des signes constatés à l'examen. Il ne faudra jamais perdre de vue que ce pronostic n'est que provisoire et qu'une seule constatation nouvelle

pourra, quelques semaines après, le modifier du tout au tout. Il faudra en conséquence prévenir la malade ou son entourage de sa précarité. Jamais un pronostic semblant favorable ne devra retarder une intervention.

Au début, si le diagnostic de maladie de Paget a été porté ferme après des constatations précises, le pronostic sera basé sur l'état du mamelon, les renseignements donnés par la palpation sur l'état de la région sous mamelonnaire, de la glande, et des régions axillaire et sus-claviculaire. Si l'examen ne révèle pas d'adénopathie, une glande normale, une région sous-mamelonnaire souple, un mamelon non rétracté, le cas pourra être considéré comme favorable. Au contraire, il devra être considéré comme d'un pronostic très réservé si le mamelon est rétracté. Evidemment, la présence d'une adénopathie sous-pectorale (observation VIII), axillaire ou sus-claviculaire, ou la constatation d'un noyau glandulaire ou d'un disque sous-mamelonnaire, transformera ce pronostic qui deviendra celui des cancers du sein. Lorsque l'adénopathie existera isolément elle nécessitera la discussion des diagnostics différentiels possible (voir observation V l'exemple d'une adénopathie indépendante de la lésion cutanée).

Lorsque l'affection évolue depuis un certain temps, le pronostic tiendra compte de l'évolution ultérieure. Lorsque le début aura été très écourté et l'extension rapide, le pronostic devra toujours être réservé. Comme précédemment les constatations résultant de l'examen de la glande et de ses territoires ganglionnaires primeront toutes les autres constatations. Lorsque l'affection semblera se borner à l'évolution d'une plaque cutanée lentement extensive le pronostic sera dicté par l'état du mamelon. On se rappellera la phrase de Darier, que nous avons rapportée ci-dessus, qui assigne une limite extrême de deux ans pour le développement du cancer après la rétraction du mamelon. Mais il faut savoir que c'est là une limite rarement dépassée et que le cancer sous-jacent peut se développer avant ou pendant cette rétraction.

Tel est le schéma général de l'établissement du pronostic à cette période de la maladie. Certaines circonstances peuvent le modifier pour l'aggraver ou l'amender considérablement.

L'extension cutanée de la plaque est variable suivant les cas. L'interprétation de ces variations est délicate. Néanmoins, lorsqu'elle s'accroît brusquement et notablement il faut craindre le développement concomitant du cancer sous-jacent. La constatation d'une induration plus marquée de l'ulcération renforcera l'impression défavorable donnée par l'accélération du développement cutané. Souvent ces signes s'observent en même temps que se produit la rétraction du mamelon. On peut objecter à cette façon de voir quelques observations dans lesquelles l'accroissement brusque des lésions cutanées ne coïncida pas avec le développement d'un épithélioma, ce sont les cas que nous avons signalés précédemment comme présentant une extension superficielle ayant duré très longtemps et débordé largement l'auréole, voire même la mamelle. Ces faits sont expliqués pour Dupouy (155 p. 45) par l'existence d'une atrophie et d'une sclérose glandulaire. Mais en raison de leur caractère exceptionnel ils ne peuvent influencer le pronostic.

Au contraire, on pourrait espérer une atténuation notable de la gravité du pronostic chez les malades très âgées, quelle que soit l'extension du processus cutané. Il faut toutefois, tenir compte comme précédemment des faits contradictoires qu'on relève dans la littérature : développement d'une tumeur maligne au cours d'une évolution cutanée rapide chez des femmes de 66 et 68 ans (Jacobæus, 239), 74 ans, (Krogius, 279) et 80 ans (Dubois-Havenith, 142). L'âge ne crée donc pas une immunité certaine. On peut cependant espérer une atténuation notable de la gravité du pronostic chez les malades très âgées.

Quand les deux seins sont atteints par la maladie, le pronostic semble particulièrement sombre. Le développement du cancer a été très rapide dans les trois cas qui ont été publiés. Il en est de même dans les cas unilatéraux lorsqu'évolue de l'autre côté un cancer du sein.

Lorsque la maladie de Paget ayant dépassé le stade éczéma-toïde s'est cancérisée, suivant l'expression classique, le pronostic est fatal si l'on n'intervient pas et même après cette intervention, il reste très sombre. « La gravité du cancer de Paget est au moins égale à celle du cancer ordinaire à début profond » (Dupouy, 155 p. 47).

CHAPITRE IV

Localisations extramammaires.

Quinze ans après le mémoire de J. Paget qui faisait connaître la maladie spéciale du mamelon qui depuis porte son nom, R. Crocker (104) signalait que celle-ci peut également s'observer en dehors du sein et il apportait la première observation (') de maladie de Paget extramammaire. C'était celle d'un homme de 61 ans qui présentait à la racine du pénis et sur le scrotum une lésion dont une planche en couleurs, qui accompagne le texte de l'article, nous a conservé l'aspect.

(') Nous avons constaté avec surprise que dans le tableau récapitulatif des cas antérieurement publiés qui accompagne l'article de M. Y. Satani (443) celui-ci faisait figurer comme première observation publiée une communication de H. Morris parue en 1880 dans le Vol. LXIII de *Medico-Chirurgical transactions* et concernant une prétendue localisation cervicale. Nous nous sommes reporté à ce travail qui a pour titre : *On a case of epithelioma of the neck following a patch of chronic skin disease in which the cancer was twice excised and the external and internal jugulars were ligatured* (p. 323 à 332). Nous ne croyons pas qu'on puisse attribuer le premier cas de maladie de Paget extramammaire publié à H. Morris ; en effet, s'il fait allusion dans sa communication au mémoire de J. Paget, il signale aussi qu'histologiquement la lésion de son malade avait la structure d'un cancer épithélial ordinaire de la peau (p. 325).

Récemment MM. Pautrier, Lévy et Diss (401) ont contesté cette observation et ont prétendu qu'il s'agissait en réalité dans ce cas d'un cancer des glandes sudoripares. Ces auteurs n'ont probablement eu en mains que l'article original de Crocker dans lequel la description histologique est en effet imprécise, mais, Wickham s'étant procuré les pièces opératoires grâce à la complaisance du dermatologiste anglais a pu les étudier à loisir. Il en donne dans sa thèse une description très complète et il conclut en affirmant formellement le diagnostic de maladie de Paget. Nous croyons donc, sur un avis aussi autorisé, qu'on peut maintenir cette observation parmi celles des localisations extramammaires authentiques. Nous donnons d'ailleurs plus loin la traduction du texte de Crocker et l'examen microscopique de Wickham.

En 1891, V. M. Tarnovsky (505) commentant une communication de Pospelof au IV^e Congrès des Médecins Russes (Moscou 3-10 janvier) déclare qu'il a en traitement un malade atteint de psorosperme du gland en tout comparable à la maladie de Paget. Le malade était syphilitique et sa lésion avait été considérée comme spécifique. Outre la douleur éprouvée par le sujet, Tarnowsky signale de l'induration et des ulcérations, mais pas de cancer. Nous n'avons pu nous procurer d'autres renseignements sur ce cas qui, à notre connaissance, n'a jamais été publié ailleurs en détail.

En 1893, Darier et Couillaud rapportent (125) le premier cas minutieusement étudié. La même année Tommasoli (517) en publie un autre. L'année suivante c'est Ravogli (416), puis en 1896, Pick (405) et Winfield (545), en 1897, Sheild (473). D'autres cas suivent de plus en plus nombreux qu'on trouvera plus loin. Si bien qu'en 1920, M. Y. Satani (443) dressant le tableau auquel nous faisons allusion il y a un instant, réunit vingt cas (non compris celui de Morris que nous éliminons). En 1919, M. Sekiguchi faisant la statistique (464) des localisations mammaires et extramammaires publiées en avait réuni 163 des premières pour 31 des secondes. Nous avons dit au début du Chapitre III (II^e partie) ce que nous pensions du premier chiffre. Quant au second il est différent de celui de Satani car il est difficile de ne pas laisser échapper certains cas

même dans les statistiques les mieux faites. Il en manque évidemment quelques-uns à la statistique de M. Sekiguchi. Nous donnerons néanmoins ci-dessous le tableau qu'il avait dressé des localisations de la maladie de Paget extramammaire :

Verge ou régions voisines	11 cas
Dos	3 cas
Aisselle	2 cas
Nez	2 cas
Ombilic	2 cas
Grandes lèvres	2 cas
Scrotum, périnée	2 cas
Vulve, périnée	2 cas
Lèvres	1 cas
Cou	1 cas
Paroi abdominale	1 cas
Fesses	1 cas
Avant-bras	1 cas

Enfin, en avril 1928, M. Susman (497) donne la dernière en date des statistiques des cas extramammaires : elle en comprend trente-trois. Parmi eux quatorze avaient été observés sur les organes génitaux externes.

Nous ne chercherons pas du tout à compléter l'une par l'autre ces deux statistiques, ni à les mettre à jour à l'aide des cas que nous avons relevés depuis leur publication. A notre avis l'intérêt de la question n'est pas là. Il importe peu de réunir tous les cas de la littérature, de les grouper ensuite par sexe, âge, localisation, etc.. Ce serait un jeu puéril. De tels tableaux n'auraient aucune signification. En effet, tous les cas publiés sont loin d'avoir la même valeur. Aussi nous allons les grouper tout autrement, en éliminant d'abord tous ceux qui n'ont pas eu de vérification histologique, et ensuite tous ceux pour lesquels cette vérification a montré des aspects qui ne sont pas ceux habituellement rencontrés dans la localisation mammaire.

Ce travail préalable est absolument indispensable à notre avis. On ne saurait en effet être trop sévère en l'occurrence : depuis la publication d'un bon nombre de ces cas on a isolé et

étudié, tant sur la peau que sur les muqueuses, deux groupes de lésions : la maladie de Bowen et l'épithélioma pagetoïde qui sont susceptibles de créer des confusions cliniques si l'examen histologique ne tranche pas en dernier ressort le diagnostic. D'ailleurs, sur les muqueuses en particulier, d'autres affections pouvaient être en cause dans certaines de ces prétendues maladies de Paget extramammaires, ne serait-ce par exemple que l'érythroplasie. Il ne faut donc plus encombrer la littérature de ces observations incomplètes qui n'ont aucun intérêt ni pour fixer le tableau clinique de l'affection, ni pour discuter sa pathogénie.

Nous éliminerons donc les cas des auteurs suivants qui n'ont pas fait d'examens anatomiques :

Winfield (545) : Eruption eczématiforme de la lèvre inférieure.

Sheild (473) : Eruption sur le gland, le scrotum et la région pubienne.

Fordyce (175) : Lésion de la fesse gauche évoluant depuis six ans.

Holz knecht (227) : Lésion axillaire évoluant depuis 12 ans.

Weber (537) : Lésion du scrotum.

Sequeira (469) : Lésion du sillon balano-préputial depuis 2 ans.

Hartzell (214) : Eruption de la région fessière.

Davis (127) : Lésion du gland chez un homme de 70 ans.

Milligan (369) : Eruption péri-ombilicale depuis quatre ans.

Ormsby (394) : Lésion du dos évoluant depuis 13 ans chez un homme de 57 ans.

Nous procéderons encore à un second triage : nous éliminerons les observations renfermant des protocoles d'examens histologiques qui ont pour conséquence, soit de faire classer les observations en question dans une autre classe de dermatoses, soit de laisser planer un doute sur le véritable diagnostic anatomique.

Nous rangerons dans la première division de cette seconde classe les cas suivants :

Tommasoli (517) : Maladie de Paget de la verge chez un su-

jet de 56 ans. Histologiquement : épithélioma, l'auteur ne parle pas de cellules de Darier.

Towle (520) : Plaque squameuse du dos depuis 25 ans, chez un homme de 74 ans. Depuis 20 ans ulcération d'un quart environ de la plaque avec au centre une tumeur lobulée, grosse comme une mûre. Histologiquement il s'agit d'une dégénérescence épithéliale dans la tumeur et dans les lésions eczématoides d'un processus inflammatoire chronique sans épithéliomatisation véritable.

Grintschar (201) croyait apporter le premier cas observé en Russie. La malade avait 55 ans et n'avait pas eu d'enfants. La maladie commença par un prurit intense des organes génitaux et bientôt apparut une papule sur la grande lèvre gauche, d'autres papules survinrent ensuite. En deux ans, une zone parcheminée d'aspect nettement malin s'était formée, recouverte de croûtes. Sous ces croûtes on trouva un aspect induré granulé et sec. Histologiquement : épithélioma à globes cornés.

Polland (406) : Cliniquement, maladie de Paget de la joue chez une femme de 61 ans. Adénopathie sous-maxillaire. Histologiquement : cancer épidermique sans cellules de Darier.

Trimble (522) : Lésion ayant débuté depuis trente ans à côté de l'ombilic et s'étant étendue à la paroi abdominale. Histologiquement : épithélioma baso-cellulaire, mais contenant des cellules en dyskératose. Il s'agit probablement d'un cas d'épithélioma pagétoïde avec cellules en dyskératose comme en a signalé Mlle O. Eliascheff (161) et comme nous en avons observés nous-même (439).

Potter (412) : Il s'agissait d'une femme de 47 ans qui avait toujours eu, en un point que l'auteur ne précise pas, une petite excroissance qu'elle appelait une verrue. Celle-ci disparut un jour, laissant à sa place une zone légèrement rouge. Cette rougeur augmente pendant que la cuisson disparaît jusqu'à atteindre la surface d'un dollar d'argent. Elle était nettement définie et avait un aspect eczématoïde.

Dans la discussion qui suivit, Trimble, Wise, Jackson et Winfield émirent des doutes sur le diagnostic clinique. Ils es-

timaient qu'il s'agissait dans ce cas d'un épithélioma baso-cellulaire du type superficiel.

Potter, à la fin de la discussion, donna les résultats, de son examen histologique : il avait constaté l'existence d'une dyskératose (?) avec participation au processus de la couche des cellules basales et de la couche des cellules épineuses, mais sans présence de psorospermies.

Ces cinq cas, tout comme les huit de la classe précédente (sans examen anatomique) doivent être définitivement rayés de la liste des cas extra-mamelonnaires de la maladie de Paget.

Nous avons annoncé que dans ce second triage nous ferions figurer des observations dont l'étude laisse planer un doute sur le véritable diagnostic anatomique. Nous ne voulons jeter aucune suspicion sur ces observations, néanmoins nous les classons ici, car nous n'en ferons plus état dans cette étude, non plus qu'aux chapitres suivants traitant de la pathogénie et de la critique des théories pathogéniques. Ces observations en effet, pour des raisons variées, n'entraînent pas la conviction et peuvent être contestées. Aussi nous les laisserons de côté, mais nous ne dénions pas à leurs auteurs le droit de les considérer comme d'authentiques cas de maladie de Paget extra-mammaire.

Ce sont les cas suivants :

Matzenauer (354) : Lésion du nez chez un homme de 44 ans. Histologiquement : épithélioma avec kératinisation très prononcée.

Jungmann et Pollitzer (250) : Lésion de l'aisselle évoluant depuis treize ans, ayant envahi les téguments du sein et le mamelon. Histologiquement : épithélioma pavimenteux stratifié (?) avec cellules de Darier dans l'épiderme.

Rosenberg (436) : Lésion vulvaire chez une femme de 70 ans ayant débuté quatre ans auparavant par une petite tache cuisante sur la grande lèvre gauche, qui s'étend l'année suivante à l'autre lèvre. Ultérieurement, la lésion s'étendit en avant au pubis, en arrière à l'anوس et en dedans aux petites lèvres et au clitoris. Sa surface était rouge, en partie dénudée et humide, en partie sèche. La lèvre gauche, la plus atteinte,

était infiltrée. Histologiquement, dans la région ulcérée (grande lèvre gauche) : épithélioma s'étendant jusqu'à l'hypoderme ; dans la région avoisinante, cellules de Darier.

Enfin, et pour en finir avec les cas dont nous ne tiendrons plus compte, nous éliminerons de cette étude les observations dont nous n'avons pu nous procurer les originaux malgré nos recherches et nos démarches ⁽¹⁾. Ce sont celles des cas de :

Pick (405) : Lésion du gland.

Stelwagon (489) : Lésion du nez.

Nobl (388) : Lésion de la région temporale.

Kawasaki (257)

Werther (539 et 540) : Lésion du genou.

Boos : Cité par M.M. Pautrier, Lévy et Diss (401).

Nous sommes obligés également de ne pas tenir compte des cas qui ont été fortuitement signalés au cours de discussions dans des Congrès ou des sociétés savantes et dont les auteurs n'ont jamais publié les observations. Ils sont à notre connaissance au nombre de quatre.

Tarnowsky (505) : Lésion du gland.

J. W. Winfield (214, p. 387 et 388) : Maladie de Paget de la région scapulaire.

M. G. Milian (30, p. 157) : Maladie de Paget de la paroi abdominale.

M. A. Civatte (479, p. 78) : Maladie de Paget de la vulve.

Néanmoins, nous retiendrons l'argument précis que les deux derniers auteurs ont développé en faisant allusion aux observations en question. Il nous semble logique de procéder ainsi puisqu'ils ne parlaient de leurs malades que pour ap-

(¹) On trouvera dans un article de M. Yoshida (558) l'indication d'une série d'autres cas de maladie de Paget extra-mammaire. Nous avons déjà dit au début de ce chapitre ce qu'il fallait penser du prétendu cas de H. Morris. Quant à ceux qu'il indique encore de Kaposi, Pospisieloff, Brocq (au dos), nous avouons à notre confusion n'avoir pu en retrouver trace dans la littérature malgré d'actives recherches bibliographiques. En particulier, nous croyons à une erreur de l'auteur japonais pour le cas de Brocq, car on ne le retrouve pas dans la nomenclature des publications de cet auteur parue dans ses *Cliniques Dermatologiques*, Paris, 1924 et 1927, Masson, édit.

porter un fait particulier dont ils déduisaient des conséquences pathogéniques.

Nous retiendrons, après toutes ces éliminations, comme cas authentiques de maladie de Paget extra-mammaire ceux de : Crocker, Darier et Couillaud, Ravogli, Rolleston et Hunt, Dubreuilh, Zieler, Fox et MacLeod, Hartzell, Kren, Satani, Arzt et Kren, Arnd, Sekiguchi, Hoop, Bonne et Wassink, Civatte, Yoshida, Susman, Drake et Whitefield. Nous donnerons également celui de M. Tashiro pour le discuter. Nous reconnaissons donc comme authentiques dix-neuf observations (et non vingt, voir plus loin la remarque à propos de l'observation de Kren).

Nous donnerons in extenso à titre d'exemples typiques les observations de Crocker, Darier et Couillaud, Rolleston et Hunt, Satani, Hoop, Bonne et Wassink, Civatte, Yoshida, Drake et Whitefield. Nous donnerons également celle de M. Tashiro pour la discuter.

Pour les autres nous nous contenterons d'en donner un très-court résumé :

Ravogli (417) : Lésion du nez évoluant depuis six ans chez un homme de 67 ans. Histologiquement : la lésion n'a pas l'aspect d'un épithélioma et présente des cellules de Darier.

Ce cas a été contesté par MM. Pautrier, Lévy et Diss (401) sous prétexte qu'il n'y avait eu qu'un petit prélèvement superficiel.

Dubreuilh (148) : Observation longuement détaillée du cas d'une femme de 51 ans, dont l'affection avait débuté 3 ans auparavant par une petite tache rouge légèrement cuisante et douloureuse au niveau du clitoris. A l'examen, on constatait l'existence d'un placard érodé et induré occupant toute la face externe de la vulve. La surface était rouge sombre et suintante, avec de petits îlots blanchâtres d'épiderme macéré et légèrement épaissi disséminés à sa surface. Il n'y avait pas d'ulcération vraie, mais des érosions douloureuses qui saignaient au moindre contact. La base de la lésion était indurée, ses bords nets. Dans l'aîne gauche on sentait un ganglion très net. Les lésions et le ganglion furent excisés et trois mois après il n'y avait pas de récurrence. L'étude histologique montra

des lésions typiques de maladie de Paget et un cancer dans les glandes muqueuses profondes avec invasion des follicules pileux.

Zieler (562 p. 298) : Observation d'une paysanne de 42 ans, chez laquelle la maladie a débuté à l'âge de 37 ans par une petite grosseur indolore dans le creux axillaire gauche ; par suite des frottements et de la sudation, elle commence à donner et provoque des démangeaisons. Il reste à sa suite une petite tache rouge qui s'étend petit à petit et qui parfois suinte de nouveau, provoquant des démangeaisons. A l'entrée, la malade présente dans le creux axillaire gauche, au dessous et à la partie postérieure du muscle grand pectoral, en partie dans le pli entre le bras et le thorax, une surface suintante d'un rouge intense mesurant 10 à 12 cm de diamètre. Son bord est nettement limité. Elle est recouverte de surélévations irrégulières et plates avec du tissu de granulation dans la partie supérieure qui paraît constitué par de très petites verrues et qui saigne facilement et dans lequel on trouvait par endroits de petites taches blanchâtres, à surface irrégulière. Ces lésions étaient très sensibles au toucher et douloureuses dans les mouvements du bras. Histologiquement, le diagnostic de maladie de Paget s'imposait après examen d'une petite parcelle exisée au bord de la lésion. On fait un curettage de celle-ci sous anesthésie et la plaie opératoire est ensuite cautérisée jusqu'aux parties saines avec le thermocautère.

Treize mois après, la malade revient avec une récurrence toujours à limites très nettes qui s'étend vers la poitrine et le dos ; elle dessine un arc antérieur semblable à une guirlande, convexe à l'extérieur. Les bords sont infiltrés et desquament facilement. La peau malade fut enlevée avec les ganglions lymphatiques sous-jacents déjà hypertrophiés. La malade meurt quelques mois après d'une tuberculose pulmonaire préexistante.

Fox et Mac Leod (179) : Lésion de la région ombilicale chez un homme de 65 ans remontant à onze ans. C'était un placard d'aspect eczémateux qui a grandi lentement et qui a atteint un diamètre de deux pouces. La partie centrale de la plaque était d'un rouge vif, exulcérée, suintante avec quelques îlots blancs

d'épiderme ; la partie périphérique était couverte par l'épiderme. Toute la plaque présentait une induration manifeste.

Cette plaque fut excisée et l'examen microscopique montra dans le derme une zone bien marquée d'infiltration de cellules plasmatiques. L'épiderme était proliféré, envoyant dans la profondeur de nombreux bourgeons interpapillaires irréguliers, ramifiés. La couche génératrice de l'épiderme était bien conservée ; la couche épineuse était œdématiée avec des cellules anormales et notamment des cellules de Darier ; la couche granuleuse manquait dans toute la partie centrale. Au centre même, on trouvait une série de glandes en tube à épithélium cylindrique, qui furent considérées comme les restes du diverticule de Meckel persistant dans la cicatrice ombilicale, et dont les cellules avaient conservé leur aspect normal.

Hartzell (214) : Plaque eczématiforme datant de quinze ans sur la partie externe de l'avant-bras gauche d'un homme de 64 ans, de la grandeur d'une paume de main irrégulière, bien limitée, d'un rouge vif, lisse une peu écailleuse, semée d'érosions lenticulaires et de petits nodules plats, brillants, surmontés d'une croûte. L'affection avait été considérée comme un eczéma. Au même point de l'avant-bras existait antérieurement un nævus faiblement pigmenté qui aurait été le point de départ de la maladie de Paget. Lorsque le malade vint consulter il existait en un point une véritable ulcération, à bordure infiltrée.

L'examen histologique montrait, à la partie superficielle du derme, une nappe néoplasique formée d'amas de cellules épithéliales, avec à la périphérie, des lésions typiques de maladie de Paget.

Nous verrons au chapitre suivant que cette observation a servi à étayer une théorie pathogénique.

M. Kren (276) a rapporté en 1914, l'observation d'une femme de 77 ans qui depuis 6 ans présentait une maladie de Paget typique de la région périnéale, typique histologiquement, en même temps qu'un cancer du rectum. Il nous a semblé que l'Auteur avait repris la même observation dans son article avec M. Arzt (15) en 1925. Nous résumerons donc ci-dessous cette observation d'après cette dernière publication.

MM. Arzt et Kren (15, p. 297 à 299) ont observé chez une femme de 74 ans, dont le mari était mort d'un cancer de l'estomac et qui avait eu quatre enfants, une maladie de Paget qui avait débuté quatre ans auparavant par des démangeaisons à l'anus. Les lésions cutanées avaient lentement grandi, après avoir été passagèrement améliorées par des applications de pâte de zinc et par la radiothérapie.

Depuis quelques semaines la malade avait des démangeaisons et des sensations de brûlure. Les lésions s'étendaient autour de la vulve depuis dix huit mois et l'anus était entouré d'une ulcération circulaire. Quelques mois après son entrée à l'hôpital, des hémorragies anales apparurent et la malade mourut.

A l'autopsie : on trouva un carcinome du rectum. L'examen histologique montra qu'au niveau de la peau du périnée l'épiderme manquait sur une grande étendue. A sa place il y avait une couche de fibrine mince avec des vaisseaux gorgés de sang et une infiltration inflammatoire considérable (lymphocytes et plasmazellen). Loin de cette ulcération, dans la couche de Malpighi il y avait des cellules de Darier typiques. Dans le derme, et allant jusqu'à l'épiderme et jusqu'à la surface ulcérée, on voyait des formations en boyaux bourrées de cellules épithéliales, qui étaient des cellules carcinomateuses. Elles étaient de types différents. Le plus grand nombre était de grandes cellules à noyau rond et à protoplasme pâle. Au centre il y avait surtout de petites cellules avec des noyaux étroits, très intensément colorées en bleu, rappelant les cellules épidermiques. A la périphérie, autour des couches épithéliomateuses il y avait du tissu conjonctif. L'examen du rectum montra un carcinome dont les aspects histologiques étaient ceux de l'adeno-carcinome traité par la radiothérapie.

M. Arnd (11) a fait l'examen histologique d'un cas étiqueté cliniquement *Kraurosis vulvæ* et n'a pas trouvé de carcinome, mais l'aspect typique d'une maladie de Paget. L'examen microscopique montrait que l'épithélium de la vulve était épaissi et présentait à sa surface une couche cornée très épaisse avec parakératose. Dans les couches profondes du *stratum corneum* on voyait quelques noyaux clairs et boursoufflés. La

couche granuleuse était bien conservée. Dans la couche germinative il y avait des cellules claires, boursoufflées, arrondies, disposées en groupes ou en foyers ; leur protoplasme contenait du glycogène mais pas de graisse, leurs noyaux étaient ronds ou ovalaires. La couche basale n'était pas formée par des cellules cylindriques, mais par des cellules aplaties. Elle manquait complètement par endroits ; sous l'épiderme il y avait, parallèlement à la surface, une zone d'infiltration composée de nombreux plasmazellen, de quelques leucocytes éosinophiles et neutrophiles et de groupes de lymphocytes. L'épithélium des glandes sébacées montrait des altérations semblables à celles de l'épiderme. Par contre, les glandes sudoripares ne montraient aucune altération. Toutes les cellules de Darier étaient très riches en glycogène.

M. D. Sekiguchi (464) a observé un malade de 65 ans, n'ayant pas eu de maladie vénérienne, qui présentait depuis 9 ans une maladie de Paget du scrotum. La plaque était d'abord excoriée et en partie érodée. Deux ans après le début de l'affection, une formation croûteuse des dimensions d'une pièce d'un cent. (à peu près celles d'une pièce de 0 fr. 50) apparut à droite. Depuis deux mois le centre de la plaque présentait une ulcération suintante. L'examen des testicules et des épидидymes était négatif. On fit l'ablation du pénis et du scrotum. L'examen histologique montra au niveau de l'ulcération une tumeur que l'Auteur étiquète adéno-carcinome avec des cellules de Darier abondantes qui se continuent dans la profondeur par les cellules des boyaux cancéreux. Au niveau de la zone eczématoïde, les cellules de Darier étaient également très abondantes, ainsi que dans les glandes sudoripares et dans leurs canaux. Les métastases ganglionnaires étaient du même type que le néoplasme cutané.

M. Susman (497) : Maladie de Paget du gland avec examen histologique montrant la présence de cellules de Darier.

Nous allons maintenant donner in extenso, par ordre chronologique, les observations que nous avons prises comme type.

Et tout d'abord celle qui révéla l'existence des localisations extramammaires.

OBSERVATION XII (*H. R. Crocker*, 104). — James D., ferblantier, âgé de soixante ans, est admis comme malade externe à l'« *University College hospital* », en avril 1887.

Sur le milieu et le côté gauche du scrotum, ainsi que sur la surface contiguë du pénis, le malade présentait un suintement et un point très marqué d'ulcération superficielle. A première vue, la lésion parut un eczéma, mais elle était plus intense qu'elle ne l'est ordinairement dans cette affection. Les médicaments anti-eczémateux furent vainement employés. Le point malade s'étendait graduellement surtout du côté gauche.

Comme le pansement était long et douloureux, on ne fit pas d'examen complet à chaque visite et, à la fin de novembre, on observa, au centre de la plaque ulcérée, deux petits nodules, qui firent songer à une infection maligne et le malade fut admis à l'hôpital pour y subir l'opération radicale.

La lésion s'étendait alors sur presque toute la moitié gauche du scrotum, excepté en arrière ; elle atteignait en haut le pubis, en dedans toute la partie voisine de la cuisse, et en avant, elle recouvrait tout ce qu'on peut voir du scrotum sans le soulever. A droite, où existait aussi une plaque d'ulcération, les lésions en bas étaient séparées de celles de gauche par une bande de peau saine, mais en haut, elles formaient avec les lésions du côté gauche une large plaque ininterrompue, sur laquelle venait s'adapter la face inférieure du pénis, elle-même totalement ulcérée.

L'aspect général n'avait guère changé ; c'était une surface superficiellement ulcérée, saignant facilement, à bords bien définis, et çà et là de petits îlots plus clairs où la peau bien qu'altérée et suintante était encore conservée.

Les nodules étaient situés au voisinage l'un de l'autre et sur la plaque gauche du scrotum. Le plus volumineux, datant environ de sept semaines, offrait un demi-pouce de diamètre, il était ferme au toucher et couvert d'une sécrétion jaunâtre, une fissure peu profonde existait sur son bord supérieur. L'autre nodule, plus petit et plus récent, était de la dimension d'un gros pois et présentait des caractères analogues.

Pas de douleurs au niveau de ces diverses lésions ; pas de ganglions engorgés.

Le malade jouissait d'une bonne constitution et d'une excellente santé, il n'avait jamais souffert dans sa vie que de cette affection. Rien dans ses occupations ni dans ses habitudes ne pouvait faire songer à quelque cause déterminante ou prédisposante, et lui-même disait que cette affection avait commencé subitement dans l'été de 1886 par une surface à vif à la racine du pénis et du scrotum.

Il fut soigné inutilement par plusieurs médecins de ville ainsi qu'au « Lock hospital », d'où on l'envoya à l'« University College hospital ».

Avant l'intervention chirurgicale, le cas fut présenté à la Société dermatologique où l'analogie avec la maladie de Paget fut reconnue par plusieurs de ses membres. Peu après, Sir James Paget voulut bien le voir, conclut à ce même diagnostic et recommanda l'enlèvement de toute la surface malade, ce qui fut fait le 20 décembre par mon collègue M. Godlee. La cicatrisation fut longue et dura jusque vers le 6 février ; le patient redevint alors malade externe. En juillet, il se considérait comme entièrement guéri ; la cicatrice était parfaite.

Etude histologique de Wickham (542, p. 125 à 128).

Les fragments, au nombre de trois, que M. R. Crocker a eu l'extrême obligeance de nous envoyer, pris au bord de la surface érosive et au niveau d'un des nodules cancéreux, avaient été durcis, l'un dans l'alcool, les deux autres par la méthode suivante :

1° Solution composée en parties égales d'alcool et de 1/6 p. 100 d'acide chromique pendant une semaine, en changeant deux ou trois fois le liquide. 2° Alcool faible ; puis alcool fort.

Nous avons employé pour colorer nos coupes :

1° Le picrocarmin de Ranvier ;

2° Le picrocarminate de Ranvier et le carmin aluné ;

3° L'hématoxyline de Ranvier et l'éosine.

Les préparations au carmin ont été montées à la glycérine ; celles à l'hématoxyline, au baume du Canada, après éclaircissement par l'essence de girofle.

Les pièces fixées à l'acide chromique nous ont donné les meilleurs résultats au point de vue des détails cellulaires et en particulier de la conformation même des psorospermies ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Wickham indique là dans son texte que ce sont elles qui lui ont fourni les figures de sa planche IV.

Fragments A (alcools) et B (ac. chromique). A cheval sur la peau saine et la limite des lésions (pris, par conséquent, loin des nodules de cancer).

1° *Zone d'envahissement :*

a) *Epiderme.* — L'altération de cette couche de la peau est considérable et apparaît évidemment comme la lésion principale ; il est facile, en suivant la coupe d'une extrémité à l'autre, de saisir, par la modification brusque qu'offre l'épiderme au bord même de la surface malade, le point exact où les lésions commencent. L'épiderme (mesuré de sa surface à la base de ses prolongements) est épaissi tout à coup du double, ses prolongements même sont de deux à cinq fois plus longs : ces modifications sont très manifestes sur nos coupes, où il est facile de prendre la peau saine avoisinante comme terme de comparaison.

Au point même où commence son épaississement anormal, le corps muqueux s'altère dans sa structure ; à sa base, surtout au niveau des prolongements, on distingue parmi les éléments nobles : 1° des cellules plus petites dépourvues de filaments d'union, à gros noyaux très colorés ; 2° un grand nombre de petits points clairs, de trous ; caractères qui, un peu plus loin, s'accroissent et se retrouvent dans toute l'épaisseur du corps muqueux. Ce sont eux qui donnent à l'épiderme, un peu en deçà de la limite même des lésions, cet aspect de désorganisation complète, cette apparence squelettique qui est véritablement due à la pullulation des psoropermies et à la rétraction de leur protoplasma.

b) *Derme.* — Dans les couches supérieures du derme, des noyaux embryonnaires, d'abord en petit nombre, au niveau même des premières modifications du corps muqueux, puis en masses compactes aux endroits plus malades indiquent nettement la réaction inflammatoire sous-épidermique.

Il est manifeste sur nos coupes que les modifications pathologiques qu'on rencontre à la périphérie des lésions portent primitivement sur l'épiderme et correspondent au premier degré de la maladie de Paget (zone d'envahissement).

2° *Surface exulcérée en deçà de la zone d'envahissement.* — Sur nos coupes, nous avons retrouvé, comme dans toutes nos observations précédentes, une succession sans ordre de points altérés au

premier et au deuxième degré (ces derniers allant jusqu'à l'ulcération même). L'ensemble des lésions répond à ce point aux descriptions que nous avons déjà données dans les études précédentes qu'il serait fastidieux d'y revenir ; nous nous bornerons à signaler ici quelques particularités intéressantes qui ont été relevées sur nos coupes.

a) *Epiderme et ses annexes.* — Les prolongements interpapillaires sont en quelques points extrêmement longs et rapprochés, et ce n'est qu'à un fort grossissement qu'on peut reconnaître les papilles enserrées (celles-ci, disons-le de suite, sont très allongées et pénètrent jusqu'aux couches les plus superficielles de l'épiderme). Le corps muqueux est particulièrement désorganisé, surtout aux limites de prolongements, de sorte que, par places, ceux-ci se distinguent à peine ; cependant, malgré la prolifération cellulaire intense dont ils sont le siège, il n'y a nulle part (au contraire de ce que nous verrons sur d'autres coupes) de véritable bourgeonnement de l'épiderme dans le chorion.

Nous avons pu observer sur une coupe un conduit de glande sébacée considérablement dilaté et gorgé de cellules rondes ; la prolifération du revêtement épithélial y est active et les psorospermies abondent à son orifice, où se voit un poil. Dans la profondeur, au point où ce conduit se termine, il existe une cavité très large, ronde, à parois fibreuses bien délimitées, la masse des cellules polymorphes qu'elle contient présente à sa périphérie une rangée de cellules serrées les unes contre les autres, ovalaires et parallèles, allongées de la périphérie vers le centre et dont l'affinité pour le carmin donne à leur ensemble l'apparence d'une bordure rouge. Il s'agit là très probablement d'un acini dilaté de la glande sébacée, et l'ensemble de la lésion indique dans le petit appareil pilo-sébacé, dont les parois ne présentent nulle part de rupture, un degré assez avancé de prolifération épithéliale.

Nombre d'autres follicules pileux présentent un certain état inflammatoire et leur gaine contient souvent, surtout près de la surface, des psorospermies bien caractérisées.

Par contre, les glandes sudoripares ont paru normales ; un conduit glandulaire, visible sur une coupe, n'était entouré, à son passage dans l'épiderme d'aucune multiplication cellulaire spéciale.

Les psorospermies se retrouvent dans tous les points altérés de

l'épiderme, depuis leurs formes inférieures protoplasmiques, jusqu'à leur stade de développement parfait. Mais quelques-unes sont particulièrement nettes et offrent cet état volumineux que nous avons surtout rencontré au niveau du nodule cancéreux (Wickham signale là qu'il a fait dessiner ces aspects et il renvoie aux fig. 1 et 2 de sa planche IV).

Ces coupes contiennent aussi... des globes épidermiques... situés dans l'épiderme indépendamment de tout épithélioma, ces globes sont les uns entièrement conformés et présentent l'aspect qu'on leur connaît dans l'épithélioma pavimenteux lobulé ; les autres, au début de leur formation, offrent nettement à leur centre une psorospermie...

b) *Derme*. — Nous avons signalé l'allongement et l'amincissement des papilles ; celles-ci, et toute la moitié supérieure du chorion sont infiltrées d'une épaisse nappe de noyaux embryonnaires au milieu de laquelle serpentent des vaisseaux nombreux et dilatés. Le derme n'offre rien de particulier dans la profondeur, outre la dissémination de quelques leucocytes, autour des vaisseaux.

Cette observation a été contestée par MM. Pautrier, Lévy et Diss (401) qui prétendent qu'il devait s'agir probablement dans ce cas d'un cancer des glandes sudoripares. Il est vraisemblable que ces auteurs n'ont eu entre les mains que le mémoire de Crocker, car, il nous semble que l'étude histologique de Wickham lève tous les doutes. C'est elle qui nous fait maintenir ici, dans les cas authentiques, cette observation.

Nous donnons maintenant le second en date des cas publiés. On verra que les auteurs étaient sous l'emprise des idées pathogéniques régnantes à l'époque. Ils n'hésitent pas à assimiler les altérations cellulaires à des parasites. Mais, malgré leurs techniques histologiques rudimentaires, leurs descriptions sont probantes.

OBSERVATION XIII (*Darier et Couillaud*, 125). — Le malade que nous avons l'honneur de vous présenter occupe à la salle Saint-Louis le lit N° 20, il est âgé de 72 ans et porteur d'une lésion durant depuis une quinzaine d'années et présentant les caractères clini-

ques de la maladie de Paget. L'examen histologique fait par l'un de nous confirme ce diagnostic.

... Les renseignements que nous avons pu recueillir sur la famille du malade et sur lui-même sont assez vagues ; nous apprenons seulement les faits suivants :

Son père est mort subitement ; sa mère est morte à 78 ans sans avoir jamais été malade.

Il a eu plusieurs oncles et tantes qui n'ont jamais été malades.

Sa fille est vivante, mais elle a quitté sa famille depuis longtemps.

Sa femme est morte, il y a vingt ans, d'un kyste de l'ovaire.

Il a deux frères un peu plus jeunes que lui et qui sont en bonne santé.

En somme, dans la famille, aucune maladie de peau ou autre affection.

En ce qui concerne notre malade, les renseignements sont plus complets. Il n'a jamais eu de maladie antérieure. C'était, au dire de ses frères, un homme très vigoureux, ayant toujours beaucoup travaillé et beaucoup bu.

Sa lésion actuelle aurait débuté il y a quinze ans à l'anus. « Il croyait avoir des vers sous la peau ». Néanmoins, il a continué son métier de vigneron sans être trop gêné. Il entre à l'hôpital d'Epernay, le 15 novembre 1887. On fait le diagnostic suivant : Affection cardiaque — eczéma anal — bronchite chronique.

Il sort le 14 mars 1888, sans être guéri, pour rentrer six jours plus tard, le 20 mars. Il reste alors jusqu'au 13 mai.

Le 13 octobre de la même année, il est admis comme vieillard à l'hospice annexé à l'hôpital.

A dater de ce moment, il a eu plusieurs crises de bronchite et « environ tous les six mois ses jambes enflaient » ; il était pris en même temps d'une dyspnée intense et sa lésion cutanée semblait se sécher.

Pendant son séjour, soit à l'hôpital, soit à l'hospice, on lui prescrivait comme traitement interne :

Iodure de potassium 2 gr. par jour

Liqueur de Fowler X gouttes

et par moments :

Vin diurétique 3 à 4 cuillerées

D'autre part, on avait essayé d'abord sur sa lésion cutanée de la créoline et des lavages avec une solution de chloral. Mais on avait dû cesser bientôt, le malade se plaignant de trop vives souffrances. Dans la suite, on lui a fait des lavages à l'eau boriquée, suivis d'application de vaseline boriquée. Souvent on a dû badigeonner la lésion avec une solution de cocaïne pour calmer les douleurs.

En présence de cette lésion si tenace et si singulière d'aspect, le médecin traitant excise un fragment de peau et nous l'envoie pour examen histologique. Dans ce fragment, l'un de nous reconnaît avec précision tous les caractères de la lésion de la maladie de Paget.

Le malade envoyé à Saint-Louis est admis le 28 juillet. Notre maître, M. Fournier, qui le voit à l'entrée, fait, sans qu'on lui fournisse le renseignement histologique, le diagnostic ferme de maladie de Paget.

A ce moment, L... présente les symptômes d'une cachexie sénile très prononcée. Il a un peu d'anorexie, mais pas de diarrhée ni de fièvre. Les urines sont normales.

Du côté des voies respiratoires, on note à l'inspection, une voussure sternale ; à la percussion, en avant, du tympanisme, en arrière, rien d'anormal ; à l'auscultation, en avant, une respiration puérile aux deux sommets, sans râles, et en arrière, aux deux bases des râles sibilants et ronflants avec de gros râles muqueux.

La toux est pénible, fréquente et s'accompagne de crachats muco-purulents et visqueux.

Les artères sont athéromateuses et le pouls régulier.

Le cœur bat dans le cinquième espace intercostal ; les battements sont durs et irréguliers. Il est probablement le siège d'une myocardite scléreuse.

Les troubles nerveux sont assez marqués.

La force musculaire est légèrement diminuée aux avant-bras, mais conservée partout ailleurs.

Les mains sont atteintes d'un tremblement très peu marqué au repos mais qui s'exagère beaucoup dans les mouvements volontaires. Ainsi le malade ne peut pas boire avec sa main droite sans renverser la moitié du contenu de son verre.

On constate également un léger tremblement de la langue.

Sur la surface du corps, on observe un retard de la sensibilité à la douleur, en même temps que du prurit sénile et une hyperesthésie plantaire et testiculaire. La sensibilité thermique est conservée.

Les réflexes tendineux sont très exagérés : un seul choc au tendon rotulien donne trois ou quatre secousses.

En ce qui concerne l'œil, on ne constate pas de paralysie des muscles moteurs, mais un léger nystagmus dans les mouvements extrêmes. Les pupilles sont inégales : le diamètre de la pupille droite est presque le double de celui de la gauche qui est punctiforme.

Leurs réflexes à la lumière et à la distance sont normaux.

Le champ visuel est considérablement rétréci. De plus, la vue est faible depuis 7 ou 8 ans et le malade se plaint d'avoir un brouillard continu devant les yeux.

À l'examen ophtalmoscopique, notre ami Daude-Lagrange n'a constaté aucune trace de cataracte, mais une décoloration très prononcée des deux papilles dont les bords sont peu nets.

L'acuité auditive est très notablement diminuée des deux côtés.

Le goût et l'odorat sont affaiblis.

Le toucher est normal.

L'aspect de la peau est variable suivant les régions. De nombreuses verrues planes occupent les régions thoraciques et dorsales. Dans le dos, on remarque également des naevi vasculaires ; et, sur le côté droit de l'abdomen, à 13 cent. de l'ombilic, un naevus verruqueux de la dimension d'une pièce d'un franc « datant de dix ans ». La face postérieure des avant-bras est fortement pigmentée.

Les mains sont cyanosées.

Les membres inférieurs sont couverts de légères varices superficielles et de varices capillaires abondantes qui produisent un état cyanotique du dos, du pied et de la jambe.

La paupière gauche porte deux verrues planes ; la droite en porte une seule. Le nez est cyanosé et présente de l'épaississement du derme.

Enfin, à la région périnéo-anale, nous voyons la lésion qui présente l'intérêt principal.

M. Baretta en a exécuté un moulage au mois de septembre et M. Meheux en a tiré deux photographies à la même époque, ce qui permet de constater les modifications locales depuis cette époque jusque maintenant.

Au 3 août, la lésion présente les caractères suivants :

Elle occupe la région périnéo-anale et se prolonge jusque sur la région fessière et sur le scrotum, sans laisser d'intervalles de peau saine.

Étalée sur un plan, sa forme générale représente à peu près celle d'un losange à grand axe vertical.

En arrière, sa limite supérieure est le coccyx. De là, elle s'étend obliquement en dehors jusqu'à 7 cent. sur la fesse droite et 5 cent. sur la fesse gauche ; puis à 4 cent. du pli fessier, elle émet du côté gauche un prolongement externe, ce qui porte sa largeur de ce côté à 6 cent. tandis qu'à droite elle a diminué et n'est plus que de 5 cent.

Elle descend alors en suivant la même direction sur la face postéro-interne des cuisses jusqu'à 2 cent. à droite et 5 cent. à gauche au-dessous du périnée. De là, elle remonte sur le scrotum où elle se termine à 3 cent. au-dessus de la racine des bourses, dont elle occupe toute la largeur. En ce point, elle forme un angle légèrement rentrant sur la ligne médiane et est symétrique de chaque côté. Au niveau de l'anus, la lésion pénètre jusqu'à 1 cent.

Dans ces différentes régions, les contours sont nets, festonnés, polycycliques, bordés par une légère collerette épidermique ; la lésion est suintante au centre et présente différents caractères suivant les points considérés. Tout d'abord, on est frappé de la différence notable qui existe entre l'aspect de la zone périphérique et le centre.

A la région fessière, la zone périphérique est violet cendré, pigmentée, sèche.

L'épithélium squameux se laisse arracher par larges plaques. Le derme ne présente pas à cet endroit d'induration bien sensible. Du côté droit, cette zone mesure 1 centimètre $\frac{1}{2}$ de large ; du côté gauche, 3 cent. Il en résulte que la zone centrale se trouve très peu développée du côté gauche.

La zone centrale présente un fond rouge lie de vin parsemé d'ilôts irréguliers plus ou moins blanchâtres ; les uns, qu'on parvient à détacher, ont l'aspect de fausses membranes ; c'est de l'épithélium macéré ; d'autres sont opalins et fortement adhérents, constitués par de l'épithélium néoformé.

Là, le derme est fortement infiltré, induré et bourgeonnant. Un liquide purulent humecte constamment cette zone.

Au pli fessier, la zone périphérique s'indure comme la zone centrale et est limitée par un bourrelet légèrement saillant. Quant aux autres caractères, ce sont les mêmes que ceux de la zone périphérique située au-dessus ; nous les avons décrits.

Au périnée et au scrotum, la physionomie de la lésion change ; le contour est très net avec un bourrelet violet large de 1 cent. $\frac{1}{2}$. La zone périphérique n'existe plus ou du moins se présente avec les mêmes caractères que le centre.

D'autre part, la zone centrale prend un aspect tout différent ; ie fond devient carminé avec un semis de points blanchâtres et ne présente que quelques rares bourgeons disparaissant même à la région scrotale. Toute cette partie de la lésion est macérée et baignée par un liquide séro-purulent. La peau qui entoure la lésion est saine et conserve son aspect normal.

Telle est, en quelque sorte, la photographie de la lésion à l'entrée de L..., à Saint-Louis.

A ce moment, nous lui prescrivons par jour, pour arrêter le suintement, deux bains locaux d'amidon, après lesquels on lui saupoudre les parties avec de l'oxyde de zinc.

Au 21 octobre, dans le cours de ce simple traitement antiphlogistique, la lésion s'est profondément modifiée : les îlots opalins adhérents sont arrivés, par leur coalescence, à former une surface blanchâtre au milieu de laquelle il ne reste plus que quelques îlots érodés. La zone périphérique s'est accrue aux dépens de la zone centrale sans progresser vers les parties primitivement saines. On ne constate plus trace de suintement.

Le traitement est alors modifié ; on fait appliquer sur la lésion de la poudre de chlorate de potasse.

Il y a environ deux mois et demi que le nouveau traitement est en vigueur, mais l'amélioration a été peu sensible.

Cependant, en arrière, la zone périphérique s'est étendue encore un peu aux dépens du centre. Quant aux plaques blanchâtres, elles ont conservé à peu près le même aspect qu'en octobre. Le suintement a réapparu au scrotum, au périnée et dans la rainure interfessière.

Il est juste d'ajouter que l'état général est des plus mauvais et s'est encore aggravé dans ces derniers temps.

Enfin, nous n'avons noté encore à l'heure actuelle aucune trace d'apparition de bourgeons cancéreux.

Examen histologique. — Sur les coupes du petit fragment de peau qui avait été excisé alors que le malade était à Epernay, on pouvait déjà reconnaître la lésion caractéristique de la maladie de Paget.

Une biopsie pratiquée récemment au niveau du bord de la plaque rouge, nous a fourni des préparations absolument démonstratives. La pièce a été durcie, partie dans la liqueur de Müller, partie dans du liquide de Flemming ; les coupes de la première portion ont été colorées au moyen du picro-carminate ou du carmin aluné et montées dans la glycérine ; les autres, colorées par la safranine, ont été montées dans le baume.

On reconnaît avec la plus grande facilité, et à l'aide même d'un faible grossissement, la présence dans l'épiderme d'un grand nombre de ces corps arrondis ou ovalaires que l'un de nous a signalés il y a quelques années et considérés comme étant des parasites de l'ordre des sporozoaires.

Au bord même de la lésion, ces corps apparaissent d'abord en nombre modéré et l'on peut étudier sans difficulté leur topographie et leurs caractères ; plus loin, leur abondance augmente ; néanmoins, ils restent très reconnaissables. On n'en trouve jamais que dans l'épiderme. Ils siègent souvent au niveau de la première rangée des cellules cylindriques, mais beaucoup d'autres sont disséminés à n'importe quelle hauteur dans l'épiderme. Ils sont de volume inégal, pourtant presque tous notablement plus gros qu'une cellule épidermique ; quelques-uns, vraiment géants ont un diamètre trois ou quatre fois plus considérable. Ils ont généralement un noyau, bien plus gros que celui des cellules malpighiennes, plus vivement coloré et moins nettement limité, qui semble parfois formé d'un amas de granulations ; assez souvent, on rencontre de ces corps munis de 2 ou 3 noyaux, plus rarement de 4 ou de 5. Autour de quelques-uns d'entre eux, il semble qu'il y ait une membrane réfringente et incolore. Par la méthode des coupes, on ne peut reconnaître avec certitude s'ils siègent ou non dans des cellules épidermiques. Parfois ces corps sont groupés en amas au sein d'une

cavité creusée dans le corps muqueux et forment ainsi des sortes de nids. Les cellules voisines se laissent refouler par eux sans présenter d'autre altération que leur déformation. On ne voit pas de formes de passage entre les cellules épidermiques et ces corps, c'est-à-dire d'éléments qu'on puisse considérer comme des cellules épidermiques en voie de se transformer en un de ces corps anormaux.

Un certain nombre de ces corps parasitaires ou pseudo-parasitaires contiennent du pigment brun alors que les cellules voisines en sont dépourvues ; on aurait pu croire que ce pigment est formé par eux et il eut été intéressant de rapprocher ce fait de la formation de pigment dans les hématozoaires. Mais en d'autres points, ce pigment se voit aussi dans les cellules épidermiques et paraît de provenance sanguine, car il en existe également dans le derme où il est renfermé, soit dans des cellules migratrices, soit dans des cellules fixes ; il provient vraisemblablement de petites hémorragies et contribue à donner à la lésion sa coloration sombre.

Les prolongements de l'épiderme, canaux des glandes sudoripares et follicules pilo-sébacés, renferment des corps caractéristiques et cela jusqu'à une assez grande profondeur.

Au niveau de la couche cornée, les corps qui ont été entraînés par l'évolution épidermique ont diminué de volume, leur noyau a disparu, leur substance est devenue homogène et brillante. Il est impossible de ne pas être frappé de l'analogie qu'ils présentent dans cet état avec les corpuscules de molluscum et les « grains » de la psorosperme folliculaire.

Les coupes du fragment fixé par le liquide de Flemming montrent les mêmes détails ; elles permettent en outre de reconnaître un certain nombre de mitoses dans les cellules épithéliales, mais jamais dans les corps anormaux. Cette technique permet de s'assurer que ces derniers n'ont rien de commun avec des cellules en karyokinèse normale ou atypique.

Quant aux lésions du derme, nous signalerons seulement l'irrégularité de sa surface due à un accroissement notable, mais inégal, des papilles ; d'autre part, l'infiltration de ces couches superficielles par des cellules rondes assez abondantes.

En résumé, l'analyse histologique de ce cas ne permet donc pas plus que celle des cas précédemment observés, de se prononcer avec

certitude sur la nature des corps spéciaux qu'on trouve dans la maladie de Paget. Leur présence est caractéristique et rend le diagnostic de cette affection tout à fait facile, mais quelle est leur nature ? Les différences que nous avons notées chemin faisant entre eux et les cellules épithéliales, différences de volume, d'apparence et de nombre des noyaux, leur dissémination au milieu de l'épiderme de la lésion, la limitation exacte de cette lésion sur le tégument, faits difficiles à concilier avec l'hypothèse d'une dégénérescence cellulaire, tout cela tend à faire considérer ces corps comme des éléments étrangers, comme des parasites en d'autres termes.

On pourrait en outre invoquer l'apparence qu'ils prennent dans la couche cornée et qui est bien voisine de celle qu'on constate dans les autres maladies qu'on a appelées psorospERMoses et de celles que prennent parfois les coccidies du lapin (Malassez).

Toutefois, nous devons reconnaître que, malgré de multiples tentatives, nous n'avons pu réussir à trouver une méthode de coloration nettement élective pour ces corps, et surtout que nous n'avons pas observé de formes présentant de grandes analogies avec les stades de développement des sporozoaires connus.

Comme on ne peut se contenter d'impressions personnelles dans des questions de ce genre, nous concluons que l'interprétation de la nature de ces corps est encore incertaine.

Mais ce qui est incontestable et ce que notre observation tend à prouver, c'est que la maladie de Paget a des caractères cliniques et histologiques suffisamment précis et déterminés pour qu'il soit aujourd'hui aisé d'en faire le diagnostic, et cela de par la clinique seule, même quand elle siège hors de sa région de prédilection, qui est le sein, ou, d'autre part, de par l'histologie seule sur un fragment de peau excisé.

Voici maintenant l'observation de H. D. Rolleston et F. L. Hunt, elle a paru en même temps qu'une observation de localisations mammaires, ce qui explique qu'elle échappe généralement aux auteurs, même anglais, qui traitent des localisations extramammaires.

OBSERVATION XIV (*Rolleston et Hunt, 434*). — Homme de 60 ans, faible de santé. Il avait vécu au début de sa vie sous les tropiques.

Mais, à part une histoire obscure de syphilis, il y a quarante ans, sa santé avait toujours été bonne. Pendant huit ans, il avait eu ce qu'il appelle une plaque d'eczéma au-dessus du pubis. Elle s'était étendue lentement et avait toujours été sensible aux applications de lotions goudronnées et autres. Deux ans auparavant, il avait eu un traumatisme accidentel de la région et aussitôt après la tumeur actuelle survint.

Au-dessus du pubis et s'étendant sur la racine du pénis et de chaque côté sur le scrotum, il y avait une plaque ovoïde, irrégulière qui avait un aspect très particulier et inusité. Elle mesurait 5 inch horizontalement, s'étendant presque d'une aîne à l'autre, et 3 inch verticalement. Extérieurement, l'apparence était celle d'une plaque rouge vif, cruentée, par endroits brillante, granuleuse par place, avec un rebord marginal net, légèrement brunâtre. La peau était visiblement épaissie et infiltrée, une sécrétion collante, de nature alcaline, en coulait abondamment. A sa surface, il y avait trois tumeurs : la plus large avait la taille d'une amande, la plus petite, celle d'une noisette. Elles étaient dures et avaient tout à fait l'aspect malin. Elles ressemblaient beaucoup aux formes du granulome fongoïde.

Les ganglions inguinaux étaient entièrement respectés.

Cette lésion n'était pas douloureuse, à condition qu'on n'y fit aucune application, car à ce moment là elle devenait le siège de lancées et de brûlures. Un grattage de la surface ne montra aucune psorospermie, mais de nombreuses grandes cellules qui pourraient à la rigueur les simuler.

Ce cas fut considéré comme une dermatite maligne (maladie de Paget de la peau). Toute la zone atteinte fut facilement enlevée et le malade guérit bien.

Examen microscopique. — On fit des coupes des différentes parties de la peau et des tumeurs. Dans les coupes prises à la marge et pénétrant dans le tissu sain, le premier changement morbide est une augmentation de la longueur des formations interpapillaires de l'épiderme, résultat, évidemment, de l'irritation. Quelques cellules dans la couche superficielle du stratum de Malpighi sont œdématiées et vacuolaires par suite de l'œdème. Un peu plus près de la zone malade, la couche de Malpighi montre une prolifération étendue et le stratum corneum desquame. Les papilles du derme

sont transformées en collections de petites cellules rondes et la distribution papillaire disparaît. La portion superficielle du derme, la *pars papillaris*, étant représentée par une couche épaisse de cellules inflammatoires formant un plasmome, suivant la description de Unna, se colorant faiblement et présentant un contraste marqué avec les cellules épithéliales qui se colorent plus nettement. Ces dernières forment une couche épaisse surmontant le plasmome et ressemblent aux cellules d'un ulcus rodens.

Les transformations irritatives et la prolifération de l'épithélium se sont étendues aux follicules pileux et aux glandes sébacées. Ces dernières montrent des transitions de leurs cellules en cellules semblables à celles de la couche muqueuse proliférante et à celles de la nouvelle tumeur.

La partie la plus profonde, la *pars reticularis* montre seulement quelques trainées de petites cellules rondes. Les glandes sudoripares sont dilatées en plusieurs endroits, en règle générale, cette hypertrophie est indépendante de toute inflammation autour d'elle. Cette dilatation est probablement due à la compression des conduits ou à l'occlusion de leur lumière, ou aux deux mécanismes, à l'endroit où ils traversent le plasmome. Par endroits, on peut voir un changement étendu portant sur les conduits sudoripares. Leur lumière est dilatée, ils présentent des cellules épithéliales très vacuolaires et squameuses. Mais les glandes sudoripares ne montrent aucune modification active, telle que la prolifération de leur épithélium, la large couche de cellules inflammatoires dans la *pars papillaris* et séparée de la couche contenant les glandes sudoripares par un tissu parfaitement sain. Par endroit, le derme enflammé et la couche muqueuse proliférante forment une masse papillomateuse s'étendant en surface et dont la plus grande partie de l'épiderme est détachée.

Dans la région de la tumeur, la couche la plus profonde du derme est envahie par des amas qui forment des branches irrégulières composées de cellules épithéliales. L'ensemble formant des taches isolées très colorées.

Les cellules épithéliales constituant ces masses sont rondes, de taille moyenne, possèdent un noyau comparativement gros, lequel quoique généralement fortement coloré est quelques fois clair, légèrement coloré, œdématié, réfringent. Elles ont quelques ressem-

blances avec les coccidies décrites par Darier et Wickham et peuvent être nommées corps psorospermoides ou pseudo-psorospermies. Par place, la partie centrale de ces alvéoles carcinomateuses a subi une dégénérescence marquée. Mais il n'y a nulle part de kératinisation ou de transformation cornée. Ces formes alvéolaires sont entourées par les cellules du plasmome vues déjà dans la couche superficielle du derme.

Les espaces interpapillaires ne semblent pas avoir poussé en profondeur et donné naissance à la tumeur, si bien qu'il n'y a aucune raison de la considérer comme un carcinome modifié à cellules squameuses et la question se pose de savoir si elle n'est pas partie des annexes de la peau : les glandes sébacées, les follicules pileux ou les glandes sudoripares. Les glandes sudoripares sont dilatées par endroits mais ne présentent aucune transformation proliférante et, aux points où on les trouve, elles existent au-dessous du niveau de la tumeur. Il n'y a que peu de follicules pileux dans la région de la tumeur et ceux-ci montrent certainement des symptômes d'irritation, mais il n'y a pas là une preuve suffisante pour justifier la conclusion qu'ils ont joué un rôle dans le développement du cancer. Les glandes sébacées montrent des proliférations, ailleurs elles sont absentes de la région de la tumeur et c'est dans les couches superficielles du derme où elles sont situées que la tumeur a commencé.

Nous pensons donc que le carcinome à cellules sphéroïdales est né à leurs dépens.

Cette observation est intéressante à retenir, comme la suivante d'ailleurs, pour les altérations des glandes sébacées qui y sont signalées.

Ces altérations sont encore plus évidentes dans le cas de M. Satani que voici maintenant.

OBSERVATION XV (*M. Satani*, 443). — Le malade âgé de 74 ans donna des antécédents héréditaires négatifs au point de vue du cancer. Il n'y a rien de remarquable dans son histoire personnelle. Il avait une verrue de la taille d'un pois dans l'aisselle droite. Il y a environ six ans, cette verrue devint rouge et commença à aug-

menter de volume. Depuis un an environ, la surface de la lésion devint légèrement douloureuse et donna issue à une petite quantité d'une sécrétion aqueuse. Par moment, le malade avait une sensation de cuisson et même de brûlure. La lésion atteignit la peau environnante d'une façon identique et malgré de nombreux traitements avec des pommades et des lotions, elle s'étendit dans toutes les directions, de telle façon que la plaque a presque toujours été de forme circulaire.

Un an environ après le début, il remarqua des érosions à la partie postérieure de la racine de la verge. Quelques mois après apparurent sur ces érosions des proliférations papillaires qui s'étendirent à la fois sur l'enveloppe du pénis et sur le scrotum, atteignant toute la gaine et la face antérieure du scrotum. Toutes ces proliférations papillaires sécrétaient une grande quantité de liquide jaunâtre.

J'ai vu le malade le 25 septembre 1916. A ce moment, il avait un bon état général, à l'exception d'un léger degré de cachexie sénile. A l'examen, le thorax et l'abdomen sont normaux. Il existe une artério-sclérose prononcée.

Dans le milieu du creux axillaire droit, j'ai trouvé une lésion irrégulièrement ovoïde, plate, de 7 cm. dans son grand diamètre. Son bord était nettement limité, à la limite de la peau normale il était surélevé et légèrement enroulé. La surface de la plaque était couverte de granulations et de fissures superficielles, plus spécialement dans le quadrant postérieur, donnant à cette section l'apparence du cortex cérébral. La partie de cette lésion située au centre et au sommet était légèrement érodée. Toute la partie centrale était d'une couleur rouge sombre avec, par endroits, de minces croûtes brunâtres. Il y avait moins de sécrétion dans la région marginale qui n'était pas d'un rouge aussi sombre. A part cela, toute la zone malade avait à peu près le même aspect.

Dans le milieu de la moitié antérieure de la plaque, on trouvait une tumeur nodulaire de même aspect et du volume du mamelon d'une femme enceinte. Cette tumeur tenait à la surface de la lésion par une base large. Toutes les portions de la plaque et de la tumeur présentaient une induration parcheminée de consistance élastique, librement mobile sur les plans profonds. Il n'y avait aucune hypertrophie des ganglions axillaires et sus-claviculaires.

Presque toute la surface du pénis, aussi bien que la surface anté-

rieure du scrotum étaient uniformément, couvertes par de fines proliférations papillaires de couleur rouge. Ces condylomes sécrétaient abondamment. Si bien que tout pansement était bientôt traversé de sécrétions, ce qui était pénible pour le malade. A cause de ces proliférations, le pénis était augmenté deux fois de volume et avait l'aspect d'une framboise. Le malade ne pouvait pas décalotter.

L'intervention chirurgicale fut suggérée pour la plaque axillaire. Elle eut lieu quinze jours après l'admission à l'hôpital. Toutes les parties malades, avec une petite zone de peau saine adjacente, furent enlevées en bloc par une incision à travers le tissu cellulaire sous-cutané. Réunion par première intention avec succès. Après une biopsie pour examen histologique, les condylomes du pénis et du scrotum furent traités par les rayons X. A la suite de ce traitement, il y eut moins de sécrétions et des pommades furent appliquées, amenant une amélioration. Le malade guérit et quitta l'hôpital trois semaines après l'opération.

Etude histologique. — Etant donné que l'ensemble de la partie malade fut excisé, il y eut un abondant matériel d'examen.

A la coupe, la tumeur et la plaque avaient l'apparence d'un cancer squirreux. On coupa de nombreuses pièces de la tumeur, du centre et de la périphérie de la plaque. Afin de comparer ces coupes avec celles de la maladie de Paget du sein, on se procura deux fragments d'une de ces dernières provenant de la Clinique Dermatologique du Prof. K. Dohi, de l'Université Impériale de Tokio, pièces prélevées avant et après la radiumthérapie. On fixa tous ces matériaux dans une solution de formol et d'alcool à 10 %. On les inclut dans la paraffine et on les coupa.

Les coupes furent traitées selon de nombreuses méthodes et avec de nombreux colorants tels que l'hématoxyline-éosine, le carmin, le bleu de méthylène polychrome et les colorants de Weigert et de Gram.

A l'examen. Au centre de la lésion : Toutes les parties de la coupe sont recouvertes par une couche cornée sans solution de continuité, plus mince que dans la peau saine, mais cette couche avait une tendance à se soulever au niveau de la section, desquamant évidemment de la couche sous-jacente. L'autre couche de l'épiderme montrait une prolifération plus ou moins étendue par endroits. La

couche de Malpighi était relativement intacte, si bien que la majorité des cellules de cette couche ne montraient aucun changement de forme ou de volume et avaient des limites nettes, distinctes. Quelques-unes subissaient une dégénérescence œdémateuse et quelques cellules rondes, hypertrophiées, de couleur pâle étaient isolées et disséminées à travers cet épiderme presque normal. La modification la plus frappante s'observait dans la couche papillaire. Les espaces interpapillaires très allongés poussaient vers le chorion avec des extrémités arrondies. Ils étaient très irréguliers dans leurs formes et dans leur largeur, mais se terminaient dans le chorion presque tous au même niveau. Les cellules épidermiques des espaces interpapillaires avaient subi le processus de l'œdème. Elles avaient perdu leurs limites, les corps cellulaires se trouvant étroitement attachés les uns contre les autres.

On y distinguait deux types de cellules : un type sans grand changement paraissant presque normal en forme et en volume et se colorant presque normalement. Celui-ci se rencontrait surtout dans la partie la plus superficielle de la couche. A un examen plus minutieux seulement, on les trouvait légèrement enflées. La moitié inférieure de presque tous les espaces interpapillaires, ou même par endroits l'ensemble de ces espaces, sont remplis par les cellules du deuxième type. Celles-ci sont appelées cellules de Paget et se distinguent des premières par leur corps cellulaire large, œdémateux et vacuolaire. Elles ont au moins quatre fois le volume d'une cellule épidermique normale. Le protoplasme homogène de ces cellules prend peu le colorant et elles ont un ou deux noyaux qui ont une structure en rayons de miel et sont également hypertrophiés et de couleur pâle. La couche basale existe relativement intacte même au-dessus des espaces interpapillaires hypertrophiés et forme une bande nette entre l'épiderme et le chorion. Si bien qu'il n'y a aucune infiltration diffuse de cellules cancéreuses dans ce chorion. Occasionnellement, ces cellules basales sont comprimées en une ligne mince qui forme une enveloppe aux alvéoles et aux espaces interpapillaires donnant ainsi l'apparence de cellules du tissu conjonctif.

La moitié superficielle du chorion, spécialement la couche papillaire, présente une épaisse infiltration cellulaire composée surtout de lymphocytes avec des mastzellen et des plasmastzellen

en grand nombre. D'autre part, la partie inférieure du chorion montre peu de changements. Les conduits des glandes sudoripares dans la couche papillaire et les follicules sébacés présentent les mêmes changements que l'épiderme. Mais, les glandes sudoripares et leurs conduits dans le chorion ont une structure à peu près normale, avec très peu d'infiltration cellulaire autour. Cette infiltration cellulaire est aussi peu marquée le long des capillaires. Le tissu élastique montre une légère hypertrophie dans la couche profonde du chorion, tandis qu'il disparaît presque entièrement au niveau des infiltrations cellulaires denses.

A la périphérie des lésions, il y a les mêmes changements que dans le centre de la plaque. Dans la partie malade, non loin de la région marginale, on aperçoit une section oblique d'un follicule sébacé duquel partent plusieurs alvéoles de cellules cancéreuses ayant un arrangement radiaire. Les limites de la plaque sont nettement marquées comme au point de vue clinique, mais la couche malpighienne a une tendance à la prolifération et les espaces interpapillaires paraissent hypertrophiés. Dans ces espaces, légèrement allongés, on trouve un bon nombre de cellules de Paget de taille relativement petite, principalement dans la couche basale, donnant l'impression de pénétrer l'épiderme à partir du chorion. Dans quelques coupes, on trouve les espaces interpapillaires tout à fait au début de leur hypertrophie, probablement au premier stade du changement morbide. Là, les cellules épidermiques ont augmenté de volume, étant deux fois aussi larges que normalement et d'aspect un peu ovoïde. Le protoplasme devient pâle, spécialement dans la zone entourant le noyau.

Un certain nombre de cellules à la partie profonde de la couche de Malpighi présentent sans aucun doute l'aspect des transformations en cellules de Paget. Ainsi, c'est dans cet espace interpapillaire que l'on voit une série ininterrompue de transition de la cellule normale à la cellule de Paget. Cette trouvaille nous donne la preuve indiscutable que les cellules de Paget peuvent prendre naissance dans l'épiderme local.

Dans la partie moyenne des coupes, on trouve deux îlots isolés de cellules de Paget, dans la couche la plus profonde du chorion. A leur contact, on voit la section oblique d'une racine de poil, si

bien qu'on peut les considérer certainement comme une glande sébacée.

Il y a une très légère infiltration cellulaire du chorion dans la région marginale, composée de lymphocytes de plasmazellen et de mastzellen ; là, cette infiltration cellulaire montre une tendance spéciale à suivre les capillaires.

Les coupes de la tumeur montrent que la couche cornée et la couche de Malpighi présentent le même aspect qu'au centre de la lésion, excepté à la pointe de la tumeur où ces couches sont détruites par une légère ulcération. La couche papillaire n'a cependant aucune structure nette de papillome. Des groupes de grosses cellules de Paget proliférantes donnent un aspect alvéolaire net. Quelques alvéoles sont engainées par une couche de cellules basales normales.

C'est un fait remarquable que l'on trouve 2 ou 3 globes cornés dans la partie la plus profonde de la coupe. Ils ont à leur centre les débris de cellules cornées polygonales. Les proliférations cancéreuses sont plus nettes dans la zone entourant ces globes qu'à la partie superficielle où une large quantité de stroma existe entre les cellules épidermiques. Ces dernières sont disposées en colonnes, ressemblant quelque peu aux arrangements des espaces interpapillaires.

Le chorion a une infiltration cellulaire dense de même composition que dans les autres coupes. Les capillaires sont considérablement dilatés et remplis de cellules sanguines dont certaines ont subi une dégénérescence hyaline.

Les lésions de la verge montrent une structure de condylome, sans aucune cellule de Paget.

Toutes les observations que nous avons rapportées ci-dessus in extenso concernent des localisations cutanées de l'affection. Mais celle-ci est susceptible également de se développer sur les muqueuses ou plus exactement sur les demi-muqueuses, car on ne connaît pas de localisations muqueuses vraies.

Le cas suivant de MM. Hoop, Bonne et Wassink a été observé sur la vulve.

OBSERVATION XVI (MM. Hoop, Bonne et Wassink, 232). — Au début de septembre dernier, une malade de 43 ans, mariée, se présentait à notre polyclinique dermatologique. Son médecin l'envoyait non pas tant pour un psoriasis vulgaire qui datait de sa jeunesse, que pour une démangeaison de longue durée à la vulve, à laquelle s'était jointe depuis 4 mois un petit bouton. Celui-ci paraît être une ulcération de la grandeur d'une pièce de cinquante centimes, du côté supérieur de la petite lèvre droite, avec des bords à pic, reposant sur un plancher induré, saignant facilement au toucher. Le tout se présentait d'abord comme un carcinome.

En regardant bien, on pouvait supposer un accident primaire, mais, la longue durée sans signes secondaires subjectifs, l'absence de ganglions et l'aspect singulier des lèvres excluaient la syphilis. D'autre part, le dernier état datait de trois ans. Toute la vulve était rouge, granuleuse et érodée, la lésion était bien limitée et séparée de la peau qui l'entourait. Au toucher, elle était un peu infiltrée.

La malade racontait que cette rougeur accompagnée de démangeaisons avait commencé il y avait quatre ans dans le même endroit et depuis s'était toujours étendue même à gauche et n'avait plus jamais disparu malgré les traitements, parmi lesquels on notait six séances de rayons X depuis 1925. D'après la malade, elle n'aurait jamais eu d'applications de goudron.

L'affection atypique, granulée, eczématoïde faisait penser plutôt à une maladie de Paget. Mais la localisation si rare de cette maladie à la vulve et l'impossibilité de la reconnaître, firent envoyer la malade à la Clinique Antoni Van Leeuwenhoek avec le diagnostic d'« affection simulant une maladie de Paget de la vulve avec constructions épithéliales ».

On eut, par une coupe histologique, la certitude du diagnostic de carcinome pour l'ulcération, tandis que l'on considérait dans cette clinique comme quelque chose d'extraordinaire le changement atypique de la vulve.

L'opération eut bientôt lieu. Il fallait choisir la méthode : On n'avait pas à faire à un vrai cancer de la peau, il fallait, d'autre part, enlever une grande partie de la peau entourant l'ulcération. Il fallait choisir, d'autre part, entre l'opération sanglante et la radiothérapie.

... Ici les auteurs discutent les raisons (étendue des lésions surtout) pour lesquelles ils rejettent les rayons X et le radium.

D'autre part, on est en présence d'un état de début beaucoup moins sensible aux rayons (ainsi la leucoplasie), on rejette donc les rayons X.

On avait le choix entre le bistouri et l'aiguille diathermique que l'on choisit à cause des cicatrices souples, de l'asepsie et de l'absence d'essaimage et d'hémorragie.

Le 17 septembre. Intervention : On enlève sous anesthésie générale (kéfène, éther) la peau du mont de Vénus, les lèvres internes et externes jusqu'à l'urèthre, le clitoris et le corps caverneux, hémostase sans ligature. Pansement simple sec, sonde en gomme.

Le 29 novembre. Les plaies sont cicatrisées. Les parties sexuelles sont peu anormales. Aucun orifice n'est rétréci. Nulle part il n'y a trace de cicatrice.

Examen histologique : On avait prélevé pour l'examen le morceau enlevé (en bloc) et deux petites lésions de psoriasis. L'examen histologique de ces derniers concordait avec le diagnostic clinique. Il y a peu de parakératose. Les bourgeons de l'épithélium qui poussent vers le bas entre les papilles du derme sont visiblement élargis et la couche d'épithélium au-dessus est visiblement diminuée. Dans ces préparations où il existe, à côté des lésions, de la peau saine ceci est très apparent. Il n'y a qu'une très petite infiltration à cellules rondes subépithéliales. Il n'y a point d'abcès microbiens, mais (d'après Fibroes) ce n'est pas nécessaire.

La lésion vulvaire enlevée se présente comme un morceau de tissu de la grandeur d'une paume de main. On y trouve le clitoris, les petites lèvres et la peau des grandes lèvres. A droite, à côté du clitoris, il y a une ulcération irrégulière, presque de la grandeur d'une pièce d'un sou, avec une tumeur plate de la grandeur d'une pièce de 50 cent. (de 10 cents). La surface est, jusqu'au bord, rude et granuleuse, suintante par place.

On fait des prélèvements en divers points pour l'examen et on fait de certains des coupes en série.

Il semble qu'autour de la zone excisée la peau est normale. A quelques millimètres du bord, on trouve pourtant dans le derme une infiltration de plasmazellen, le pigment a disparu et en même temps apparaissent dans l'épiderme de grandes cellules claires avec

de gros noyaux. Ces grandes cellules pâles sont situées entre les autres cellules des couches basales, qui apparaissent aplaties et prennent la forme de faucilles. Quelquefois elles sont réunies en groupes. Elles n'ont plus de ponts intercellulaires et on constate plusieurs mitoses. En même temps, l'épithélium devient fragile, on y voit des fentes et des trous, toujours dans les couches basales. Le processus n'est pas également développé partout, quelquefois on trouve encore une épaisse couche cornée, généralement parakératosique. Quelques cellules ségrégées peuvent y pénétrer, venant de la profondeur. En d'autres points, la couche cornée est complètement desquamée, et les couches cellulaires plus profondes, qui sont quelquefois formées uniquement de cellules claires, arrivent à la surface. Souvent même, elles sont repoussées et un tissu granuleux arrive librement à la surface.

Si l'on examine seulement la zone de transition entre la peau normale et la région malade, on constate que le passage est assez brusque entre les deux. Les annexes de l'épithélium, donc les follicules pileux, les glandes sudoripares et les glandes sébacées présentent des altérations seulement à leur orifice. Mais, quand on approche du centre de la lésion, on voit les cellules claires pousser toujours plus loin dans les follicules et les glandes. Dans la zone de début également, dans les couches basales et jusque même dans les glandes sudoripares, on voit des altérations : dans ces dernières dont l'épithélium est formé d'une seule couche double de cellules, on voit que, seule, la couche périphérique est atteinte.

La forme générale des follicules pileux et des glandes reste d'abord intacte, mais lorsque le processus s'étend, les glandes sébacées disparaissent d'abord, puis ensuite les follicules pileux. A leur place viennent des cordons de cellules irrégulières, à peu près exclusivement formés de cellules sans filaments d'union visibles. Elles sont arrondies et appartiennent souvent visiblement au type des cellules claires. Il y a un grand nombre de mitoses. Ces cordons de l'épithélium percent l'infiltration des cellules plasmatiques en dessous de l'épiderme et sont souvent entourés eux-mêmes d'une enveloppe d'infiltration plus ou moins nette. Dans le restant des follicules pileux, les follicules restent encore reconnaissables et juste au-dessus on trouve quelquefois une perle de corne, peut-être un dernier effort pour former un poil.

Les anciens poils de tels follicules sont tombés depuis longtemps, souvent au milieu du cordon cellulaire on trouve encore une masse à moitié disparue, au milieu de laquelle il y a encore parfois un peu de pigment, qui représente probablement un reste de poil et de glandes sébacées. Dans la partie centrale des lésions, là où l'on reconnaît à peine les follicules pileux et où on ne peut plus du tout retrouver des glandes sébacées, les glandes sudoripares persistent plus longtemps. Dans des coupes sériées, on peut très bien, dans ces glandes qui sont lésées, déterminer la limite inférieure du processus. Le canal d'excrétion est fortement épaissi, formé de plusieurs couches de cellules arrondies, et dans la région voisine de l'épithélium, on trouve des trous et des fentes, de sorte qu'à la coupe on pourrait penser à un cordon carcinomateux. Souvent aussi on croirait voir une formation en rosace, comme on peut en trouver dans les canaux galactophores. Dans la partie plus profonde, ce petit canal reste en deux couches. Les cellules en grains s'arrêtent alors à un niveau déterminé. On a soigneusement regardé, si à des niveaux plus bas situés, donc plus profondément dans le canal, on trouvait encore des cellules claires, mais on n'a pas pu en trouver. La lumière des canaux des glandes sudoripares est fréquemment bouchée et dans ces cas il existe par derrière une pneumatose avec décoloration éosinophile des glandes sudoripares. A l'embouchure, le processus passe dans l'épithélium de couverture.

Dans le centre du fragment de tissu enlevé, on voit très bien en divers points des aspects de carcinome. Ce n'est pas un épithélioma baso-cellulaire. Il a tendance à un groupement des éléments en petits canaux. On ne peut pas déterminer la séparation entre l'épithélium malade et le carcinome. C'est plus ou moins partout le même type de cellules groupées de la même manière, qui construisent aussi bien de l'épithélium malade que du carcinome. Celui-ci pénètre profondément dans le tissu sous-jacent et suit les canaux lymphatiques. En ces points, les cellules prennent d'autres caractères : elles sont de couleur plus foncée, sont un peu plus petites et n'ont plus les caractères des cellules claires, mais ont l'air de cellules ordinaires œdématisées. On voit le passage régulier de la cellule claire à cette cellule ordinaire hypertrophiée. Le passage de la cellule ordinaire de l'épiderme à la cellule claire est moins net.

Voici maintenant une nouvelle observation de localisation cutanée. Ce cas, remarquablement étudié, est dû à M. Civatte (¹). Il s'agit, comme dans le cas précédent de M. Satani, d'une localisation axillaire.

OBSERVATION XVII (M. Civatte, 93).— Une fracture spontanée du radius droit se produit en Décembre 1926, chez une malade de 67 ans. Elle montre au médecin appelé pour cette fracture une plaie de l'aisselle gauche, qui date de six mois déjà. Cette plaie a été précédée par des lésions cutanées prises pour de l'eczéma, qui ont duré près de dix ans et auxquelles ni la malade ni son entourage n'ont attaché beaucoup d'importance. Des pansements variés ont été appliqués sur l'eczéma d'abord, puis sur la plaie, sans grand succès.

Quelques semaines plus tard, la fracture est consolidée ; mais la plaie présente toujours les mêmes caractères et s'est plutôt agrandie. Elle creuse, à deux centimètres de profondeur environ, la paroi interne de l'aisselle gauche, qu'elle occupe en entier. Ses contours sont sinueux. Elle est taillée en pentes irrégulières dans l'épaisseur du tégument, très infiltré. Le fond, tomenteux, est sphacélé par places. Les bords ne sont nulle part éversés. Ils sont découpés à même la peau saine, sauf en deux points. En avant, un placard eczématoïde, rouge, squameux, suintant, de la grandeur d'une pièce de deux francs, à contours géographiques bien limités par une coïlerette, est adjacent à la plaie, qui l'entaille sur une longueur de trois centimètres environ. En arrière, sur une étendue un peu moindre, l'ulcération est ourlée d'un liseré épidermique lisse et luisant, qui ressemble à un liseré de cicatrisation.

Sous la perte de substance, la paroi interne de l'aisselle est profondément infiltrée. On ne peut sentir s'il existe une masse ganglionnaire au-dessous de ce placard épais et rigide.

(¹) Nous devons à l'extrême obligeance de M. Civatte, que nous tenons à remercier ici, d'avoir pu utiliser pour les figures 24 et suivantes jusqu'à la fig. 31 inclus, les clichés qui ont servi à illustrer sa communication à l'Association française pour l'étude du cancer. Les légendes qui accompagnent ces figures sont celles même de M. Civatte.

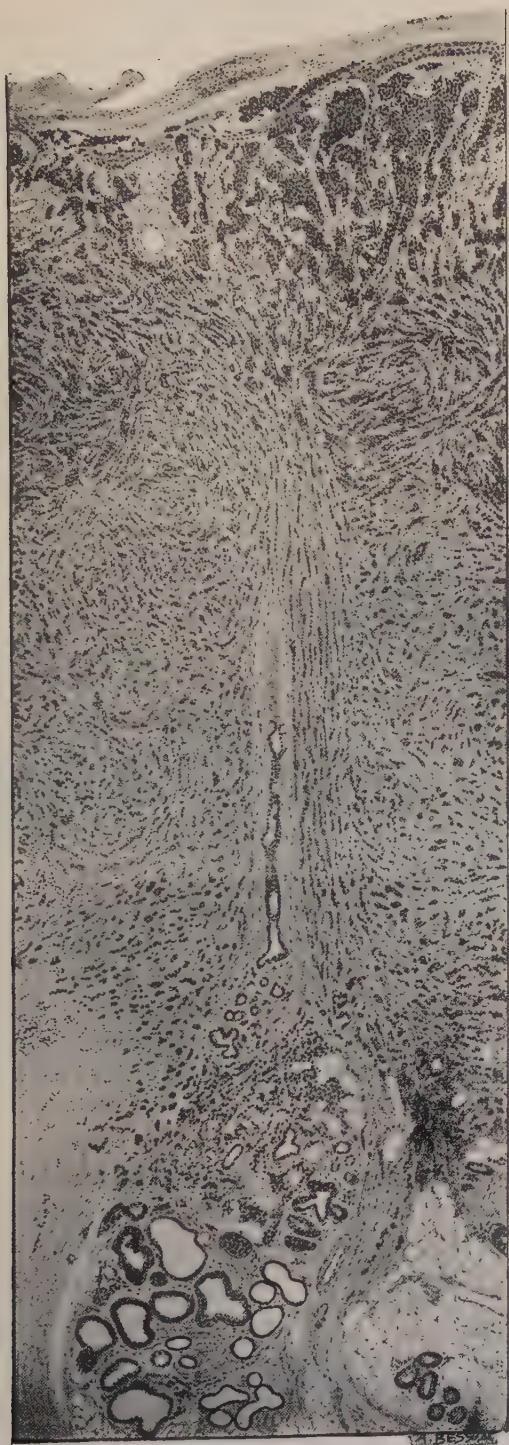


FIG. 24 (Observation XVII). -- Vue d'ensemble. Le tégument, recouvert encore en un point d'un épiderme aplati et distendu, est infiltré dans toute son épaisseur de cellules épithéliales. Celles-ci se groupent à la surface, en amas volumineux, de type épidermoïde. Dans la profondeur, elles forment de minces travées qui s'insinuent entre le tissu fibreux du derme. Quelques-unes de ces travées s'ordonnent parallèlement aux tubes excréteurs d'une glande apocrine.

La malade et les personnes qui lui ont toujours donné des soins assurent que, pendant neuf ans, il y a eu, à la place occupée aujourd'hui par la plaie, un simple eczéma, sans tumeur ni indura-

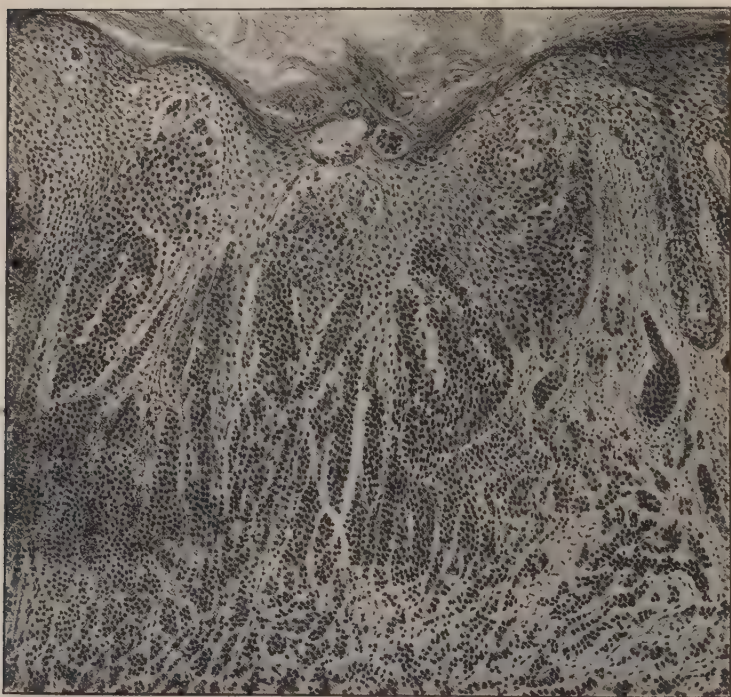


FIG. 25 (Observation XVII). — Au bord de l'ulcération, au-dessus des amas cancéreux, et au-delà, l'épiderme est bourré de « cellules de Paget ». Les trois bourgeons interpapillaires sont presque uniquement composés de ces grandes cellules claires.

tion. L'eczéma a formé d'abord une petite tache, puis un placard de plus en plus large et tout à fait analogue à celui qu'on voit encore en avant de l'ulcération. Ce placard parut plusieurs fois à peu près guéri. Il y a moins d'un an, le tégument avait encore toute sa souplesse. Il y a huit mois seulement que les nodosités ont paru. Elles se sont rapidement ulcérées et la plaie a envahi peu à peu

l'eczéma primitif, n'en laissant que la petite tache encore visible sur le bord antérieur de l'aisselle.

Le diagnostic de maladie de Paget et de cancer avec métastase osseuse au radius — peut-être à la colonne lombaire, où la malade

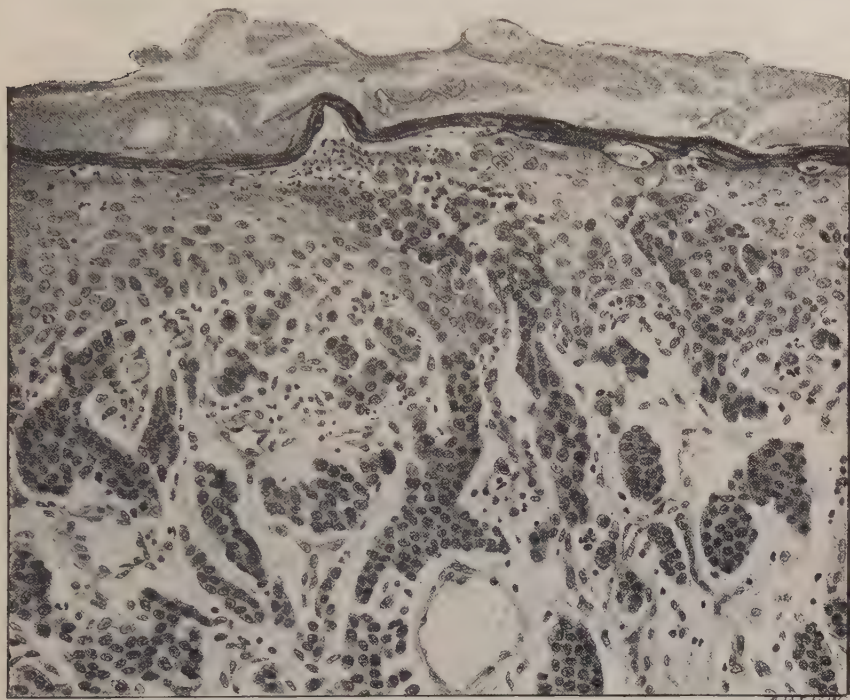


FIG. 26 (Observation XVII). — Les amas cancéreux superficiels, formés de cellules polygonales à cytoplasme foncé, perforent de bas en haut le liseré épidermique qui borde l'ulcération. Ce liseré ne renferme pas de « cellules de Paget ».

accuse des douleurs assez vives depuis quelque temps — paraît s'imposer avant toute biopsie. La palpation n'indique l'existence d'aucune masse suspecte dans le sein gauche. Aucun tractus perceptible dans le tégument ne réunit la glande à la lésion axillaire. Il n'y a jamais eu d'écoulement par le mamelon. Un abcès s'y était développé au cours d'un des derniers allaitements, mais il n'en reste qu'une cicatrice à peine visible. Un examen complet de la malade ne laisse découvrir aucune trace d'un cancer profond.

Un examen radioscopique montra dans la deuxième lombaire un foyer de décalcification. Le bassin et les fémurs sont intacts.

La malade est soumise à un traitement par les rayons X ultra-pénétrants, appliqué sous la direction de M. REGAUD. Après un mois de traitement, la plaie est à peu près fermée, le tégument est redevenu tout à fait souple. Quelques semaines plus tard, de nouvelles métastases osseuses se produisent et la malade meurt.

Etude histologique. — Une première biopsie a été faite au bord antérieur de l'ulcération ; elle empiétait largement sur le placard eczématoïde adjacent. Un autre fragment a été prélevé sur le bord postérieur, y compris le mince liséré épidermique qui l'ourlait.

Sur les deux pièces, le microscope montre, à quelques détails près, les mêmes aspects. Le derme est infiltré sur toute sa hauteur de nombreux boyaux épithéliaux. Ce cancer, ulcéré sur la plus grande partie des coupes est recouvert, sur le bord, d'une couche épidermique où se voient des lésions de maladie de Paget. La maladie de Paget s'étend encore au-delà du cancer qu'elle déborde largement.

Le diagnostic de maladie de Paget est évident :

L'épiderme est épaissi ; il est semé, surtout dans ses couches profondes, d'une quantité considérable de grandes cellules claires, arrondies, dépourvues de filaments d'union ; la plupart munies d'un noyau volumineux riche en chromatine, quelques-unes pourvues de deux noyaux. Les bourgeons interpapillaires allongés, souvent épaissis, sont en partie et parfois en entier formés de grandes cellules claires. Faute d'adhérence entre ces « cellules de Paget » dépourvues de filaments d'union, il se produit, çà et là, une fissure qui décolle les couches épidermiques superficielles, ou creuse une sorte de lumière centrale dans un bourgeon interpapillaire et lui donne l'aspect d'une glande en tube. La couche cornée renferme par places un grain d'apparence hyaline. C'est l'ultime transformation d'une cellule de Paget qui a subi une kératinisation défectueuse et conserve jusqu'au bout son individualité, au milieu d'une assise malpighienne uniformément kératinisée ou demeurée tout entière parakératosique.

Aux confins de la lésion, on ne voit, sous l'épiderme ainsi altéré, qu'un infiltrat dense, presque uniquement composé de plasmocytes, tassé dans le corps papillaire, et la portion supérieure du chorion.

Au voisinage immédiat de l'ulcération, l'épiderme bourré de cellules de Paget recouvre immédiatement des amas cellulaires épais et homogènes, qui occupent le tiers supérieur du derme. Ils sont

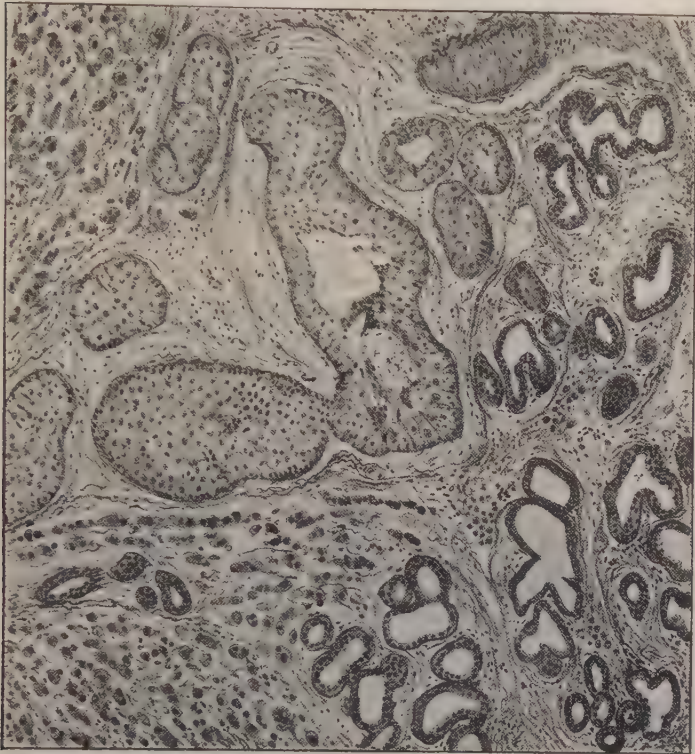


FIG. 27 (Observation XVII). — Un peloton sudoripare rempli de grandes cellules claires, irrégulières, comme on en voit dans les galactophores lorsque la maladie de Paget siège au mamelon.

faits de grosses cellules à type épithélial, qui prennent par pression réciproque un contour polygonal avec des limites peu nettes. Le cytoplasme de ces cellules est presque toujours fortement coloré. Leur noyau ovoïde, très riche en chromatine est pourvu ordinairement de deux nucléoles. Dans l'ensemble, c'est à peu près, et en plus gros, l'aspect d'une cellule malpighienne, sauf l'appareil filamenteux.

Au-dessous de ces amas épidermoïdes homogènes, le derme est dissocié jusqu'à l'hypoderme par de longues files de cellules néopla-

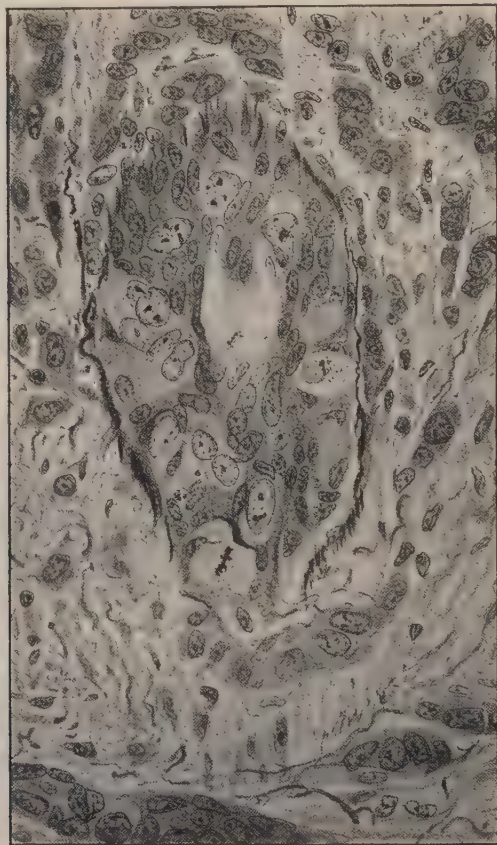


FIG. 28 (Observation XVII). — Un conduit sudorifère qui contient des cellules de Paget. La vitrée est rompue et des travées cancéreuses formées de grandes cellules à cytoplasme clair semblent sortir du conduit sudorifère.

siques qui s'insinuent entre les faisceaux fibro-élastiques du chorion. Elles sont plus volumineuses que les précédentes, ont aussi un cytoplasme homogène, mais plus clair, un noyau moins régulier, moins riche en chromatine, et rarement muni de plus d'un nucléole. Elles ont un contour ovoïde quand elles sont isolées ; si elles sont en

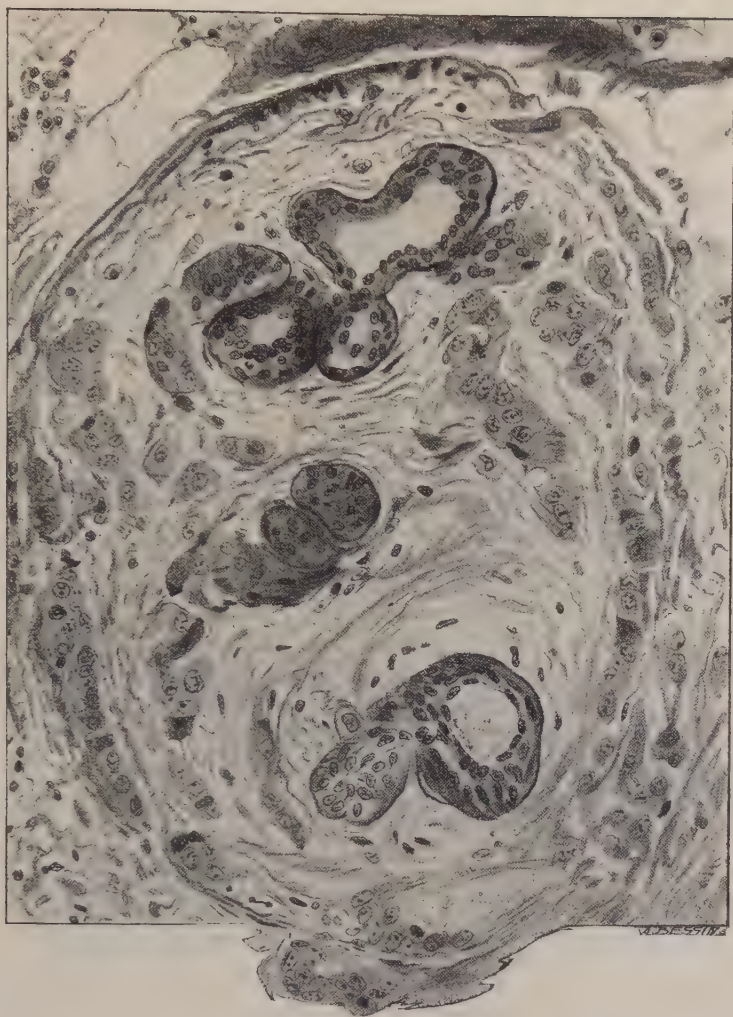


FIG. 29 (Observation XVII). — A l'extrémité d'un peloton sudoripare, la glande semble donner naissance, par bourgeonnement, à des cellules cancéreuses.

contact les unes des autres, leurs limites disparaissent, même sur les pièces chromées.

Dans la portion ulcérée, les amas épidermoïdes de surface sont moins volumineux que sous l'épiderme farci de cellules de Paget.

La plupart remplissent incomplètement les cavités dont quelques-unes, tapissées d'endothélium, sont évidemment des lymphatiques.



FIG. 30 (Observation XVII). — Deux bourgeons interpapillaires, constellés de cellules de Paget plongent dans les couches superficielles du cancer. Les cellules cancéreuses les plus hautes ressemblent aux cellules de Paget. Un amas cancéreux fait suite à la rangée de cellules de Paget qui forment la couche germinative du bord gauche du bourgeon central. La cellule la plus haute de cette rangée qui fait corps déjà avec le cancer, renferme encore un filament de Herxheimer.

Beaucoup de ces amas affleurent à la surface de l'ulcération. Quand un lambeau d'épiderme s'y trouve encore, ils le perforent de bas en haut et viennent par places soulever la couche cornée.

Au-dessous, on retrouve entre les trousseaux du derme, les mêmes files de cellules épithéliales volumineuses et irrégulières que dans la portion voisine.

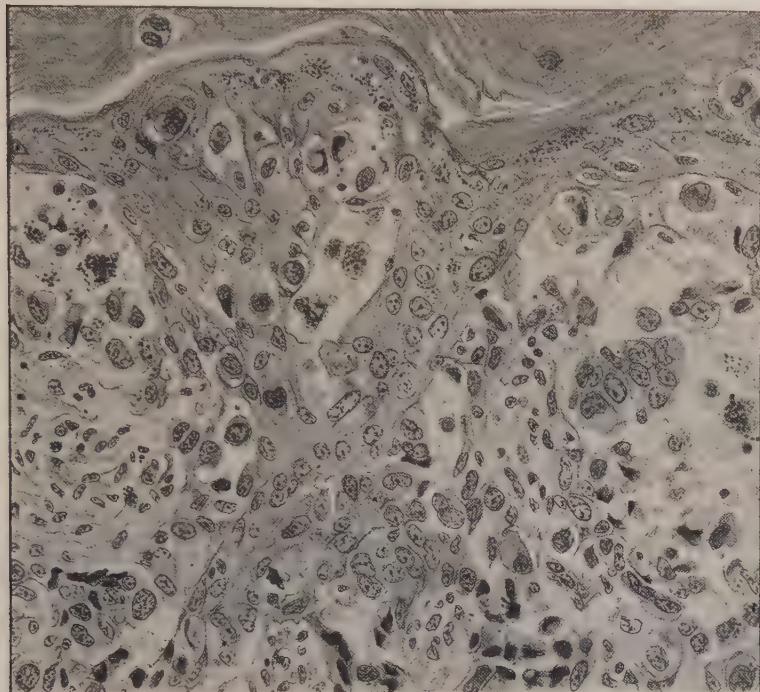


FIG. 31 (Observation XVII). — Dans la couche cornée, des « grains » ou « pseudo-coccidies » de la maladie de Paget. Au-dessous, le bourgeon interpapillaire « s'égoutte » dans le derme, en donnant naissance à des cellules cancéreuses. Quelques-unes de ces cellules égoutées sont chargées de mélanine. Elles restent isolées, et ne paraissent pas faire partie de la masse cancéreuse.

Ce cancer dérivé directement de la maladie de Paget, ressemble à un nævocarcinome.

Sur aucune coupe, on ne voit trace de follicules pilo-sébacés dans la portion ulcérée, tandis que dans la portion encore épidermée on en voit quelques-uns bourrés de cellules de Paget.

Par contre, sous l'ulcération, aussi bien que sous la bordure épidermée, il existe un grand nombre de tubes sudorifères et de pe-

lotons sudoripares. Dans les uns et les autres, il n'est pas rare de rencontrer quelques cellules de Paget. Quelques pelotons sont bourrés de grandes cellules claires irrégulières, entassées sans ordre, absolument comme celles qui remplissent certains galactophores dans la maladie de Paget du mamelon. En certains points, la vitrée du conduit sudorifère ou du peloton sudoripare est rompue, et les masses cancéreuses du derme paraissent pénétrer dans le tube glandulaire, ou du moins y entrer en contact avec les cellules de Paget qui y sont contenues.

Commentant son observation, M. Civatte signale que sur aucune coupe histologique, on ne voit trace de follicules pilo-sébacés dans la portion ulcérée, tandis que dans la portion encore épidermée, on en voit quelques uns bourrés de cellules de Darier. Par contre, sous l'ulcération, aussi bien que sous la bordure épidermée, il existe un grand nombre de tubes sudorifères et de pelotons sudoripares. Dans les uns et les autres, il n'est pas rare de rencontrer quelques cellules de Darier. Quelques pelotons sont bourrés de grandes cellules claires, irrégulières, entassées sans ordre, absolument comme celles qui remplissent certains galactophores dans la maladie de Paget du mamelon. En certains points, la vitrée du conduit sudorifère ou du peloton sudoripare est rompue, et les masses cancéreuses du derme paraissent pénétrer dans le tube glandulaire, ou du moins y entrer en contact avec les cellules de Darier qui y sont contenues.

Il attire l'attention sur la participation de l'appareil sudoripare et sur la cancérisation de quelques tubes. Il y voit un lien entre la maladie de Paget et ce cancer de l'aisselle qui a dans toute la profondeur du derme l'aspect d'un carcinome issu d'un cancer glandulaire. L'évolution clinique avec les fractures spontanées, appelle de son côté ce diagnostic. La parenté des glandes sudoripares apocrines et des glandes mammaires expliquent aisément à la fois la marche identique de la maladie et la similitude des images.

Il donne l'interprétation suivante de son cas « une maladie de Paget a évolué très longtemps sur l'épiderme de l'aisselle

et peut-être dans quelques tubes sudoripares ; dans quelques uns d'entre eux, la lésion a pris récemment les allures d'un cancer infectant, ce cancer glandulaire a envahi le tégument puis s'est généralisé ». Mais cette hypothèse cependant ne rend pas compte de tous les aspects histologiques qu'il a observés : le cancer semble en certains points naître directement du corps muqueux bourré de cellules de Darier. Dans la portion où les masses homogènes de cellules épidermoïdes incluses dans les corps papillaires sont encore recouvertes d'épiderme on le voit nettement. Ça et là, une des mailles formées autour des grosses cellules de Darier par les cellules malpighiennes voisines étirées, se rompt ; la cellule de Darier ainsi libérée s'enuclée et tombe dans la masse néoplasique sous-jacente, formée précisément dans sa partie supérieure de cellules qui ressemblent singulièrement à des cellules de Darier « La déhiscence de la paroi malpighienne se fait de haut en bas ; il ne peut être ici question de pénétration d'une des cellules de la masse épidermoïde dans le corps muqueux ». Ces cellules qui tombent dans la masse cancéreuse portent encore parfois dans leur protoplasme éclairci et gonflé la marque de leur origine malpighienne, sous forme d'un filament de Herxheimer très reconnaissable.

Il admet que le cancer, dans ce cas, a des points de départ multiples, comme au sein où on le voit partir des galactophores remplis de cellules de Darier en même temps que des acini les plus éloignés. Ainsi s'expliqueraient en même temps les métastases osseuses banales dans les cancers glandulaires, et pour le moins extrêmement rares dans les cancers cutanés.

Nous apporterons maintenant de nouvelles observations de localisations muqueuses.

Nous devons à M. S. Yoshida l'étude de trois cas observés sur le gland, ils avaient fait l'objet d'un premier mémoire (558) puis, l'un d'entre eux ayant été suivi, malgré l'exérèse des lésions, d'un cancer, l'auteur lui a consacré un second article (560). Pour ne pas donner deux fois la même observation, nous donnerons pour ce dernier celle qui a paru dans l'article le plus récent.

OBSERVATION XVIII (*M. Yoshida*, 558). — Il s'agit d'un cultivateur de 54 ans qui vient consulter pour la première fois, en septembre 1924. On ne relève rien de particulier dans ses antécédents héréditaires. Dans ses antécédents personnels, on note une gonorrhée à 18 ans ; pas d'autre maladie.

Etat actuel : Depuis seize ans, c'est-à-dire depuis l'âge de 36 ans, il a observé sur le gland en trois points différents des surélévations de la muqueuse grosses comme des petits pois, sans changement d'aspect des téguments, il ressentait une légère douleur à ce niveau. Il pense que ce sont des accidents syphilitiques secondaires ou des chancres simples. Il reçoit à cette époque deux injections de salvarsan qui restent sans effet (il était à ce moment-là aux Etats-Unis). Entre temps, ces petites surélévations changent d'aspect : leur surface devient rouge, s'ulcère et il se forme une croûte. Le malade pense que la formation des croûtes annonce la guérison. Mais, au bout d'un mois ou deux, elle tombe et de nouveau une ulcération apparaît. A ce moment là, il sent une légère douleur et une démangeaison. Les ulcérationes ne guérissent toujours pas. Il les traite avec des drogues qu'il achète dans le commerce, il essaye plusieurs méthodes différentes et les années passent.

Au bout de dix ans, à l'âge de 48 ans, il reçoit sept injections de salvarsan, mais elles ne changent en rien l'aspect des régions malades et la douleur continue. A ce moment là, à 48 ans, il était entré dans un hôpital d'Hiroshima, il y reçoit de nouveau treize injections de salvarsan, il n'observe aucune amélioration. Il cesse alors de travailler et va subir un traitement hydrothérapique, mais le changement de région et les bains ne provoquent aucune amélioration. Il ressent les mêmes douleurs.

Un an avant de venir consulter, il entre dans un hôpital de Kiouchiou parce qu'il se croit incurable. On lui fait une application de radium. Ce traitement ne fait qu'augmenter la douleur.

Au mois d'avril 1924, il souffrait dans l'urèthre. Cette douleur était tellement vive qu'elle l'empêchait de dormir et qu'on dut recourir aux injections de Pantopon ; en même temps, on appliquait des pansements humides froids sur les lésions. Ce dernier traitement le soulage plutôt.

Pendant les dernières années, la maladie paraissait s'étendre petit à petit vers le sillon balano-préputial.

A l'entrée : le 11 septembre, on constate un bon état général, mais les téguments semblent décolorés sans que l'on trouve d'autres signes nets d'anémie. On ne remarque aucun trouble du développement. Il n'existe aucune adénopathie. Les urines sont normales.

La lésion se présente sur le gland et s'étend dans le sillon balano préputial jusqu'à l'urèthre. Sa surface est irrégulière. Elle est rouge incarnat. En certains points, elle laisse écouler une sérosité. Elle a à peu près la grandeur du pouce. La limite entre les parties saines et les parties malades est bien nette. Elle forme un rebord saillant. Elle n'est pas très indurée. Une partie est recouverte par des croûtes, le reste est ulcéré. En ce dernier point, les lésions sont peu marquées, mais laissent écouler de la sérosité. Le contact provoque des douleurs et fait saigner. Aux points ulcérés, la couleur est chair musculaire. Si on enlève les croûtes de l'autre partie, l'aspect est le même.

Après l'entrée, on fait une réaction de Wassermann qui est négative. On tente un traitement par des pommades au lysol et par le radium et la radiothérapie. Ces traitements ne donnent aucun résultat. On fait l'exérèse chirurgicale des lésions. Le malade guérit et quitte l'hôpital.

Avant l'opération, on avait fait une biopsie en région saine et en région malade. Les pièces sont fixées par le formol, inclusion à la paraffine, coloration à l'hématoxyline-éosine, au Van Gieson, au Weigert, par la méthode de Unna-Papenheim, par la pyronine et le vert de méthyle. L'examen histologique montre que les points qui, macroscopiquement, ne pouvaient être distingués comme étant sains ou malades, ne le sont pas mieux au microscope. Quant à ceux où l'on voyait macroscopiquement des lésions, le *stratum corneum* y est un peu épaissi, il est séparé du reste de l'épiderme, en même temps celui-ci a une tendance à la desquamation et dans cette partie il y a des cellules en dyskératose légère. Le *stratum granulosum* est également épaissi. En certains points, l'épiderme présente l'aspect caractéristique qu'il a dans la maladie de Paget : il est très épaissi dans les points où la lésion est la plus avancée, les papilles sont épaissies et irrégulières, elles pénètrent dans la profondeur, la séparation entre le derme et l'épiderme n'est pas nette ; en même temps, dans cette partie, la taille des cellules est irrégulière, ainsi que leur forme et leur alignement. Les noyaux

sont irréguliers et prennent d'une façon irrégulière le colorant. Elles sont plutôt polyédriques ou bien grossièrement circulaires, ovoïdes même ou trapézoïdales. Parfois, dans ces cellules, les noyaux sont en mitose et souvent elles sont claires et paraissent vides. Le changement particulier qui se produit ici c'est l'aspect optiquement vide de ces grandes cellules qui sont disséminées.

Il s'agit donc là de cellules de Paget. Elles ont une forme sphérique. Le protoplasme est transparent dans presque toute la cellule. Par suite de cette disposition du protoplasme, le noyau est déplacé, repoussé excentriquement et apparaît rétracté ; parfois il est en mitose. Ces cellules sont peu nombreuses. Parfois elles sont groupées en amas et dans ceux-ci on trouve des cellules vides dont la grandeur n'est pas très différente de celle des cellules ordinaires, on peut même en trouver beaucoup. Ces cellules doivent devenir tôt ou tard des cellules de Paget, on n'y observe pas de mitose. Leur protoplasme n'est pas très abondant et le noyau n'est pas excentrique.

Dans les points où la maladie pénètre plus profondément, l'alignement des cellules devient très irrégulier et leurs limites sont floues. Elles sont peu ou pas colorables.

Le derme est également modifié aux points où la lésion pénètre profondément. Il y a une inflammation très marquée dans les papilles. On trouve des cellules rondes, des lymphocytes et des plasmocytes. Il y a des néoformations vasculaires aux points où existe cette infiltration cellulaire. Les fibres élastiques semblent augmentées.

OBSERVATION XIX (*M. Yoshida*, 558). — Il s'agit d'un homme de 34 ans, exerçant la profession de forgeron mécanicien. Il vient consulter en 1926 pour une lésion située sur le gland.

Dans les antécédents collatéraux, on relève une sœur morte d'un cancer des organes génitaux.

Dans les antécédents personnels, on note une bonne santé habituelle. Il a subi vers l'âge de 28 ans une circoncision. Il a eu, en 1916, une blennorragie.

Il y a 7 ans, il a eu un chancre induré pour lequel on lui a fait quatre injections de salvarsan. Une réaction de Bordet-Wassermann pratiquée ensuite aurait été négative à son dire.

Histoire de l'affection actuelle. — Il y a quatorze ans, alors qu'il avait vingt ans, il a ressenti une démangeaison dans le sillon balano préputial, en même temps apparaissaient quelques boutons gros comme des grains de riz (2 à 3 mm.), réunis en groupes, au centre desquels parfois il y avait un point infecté. Il a été traité à ce moment-là par l'iodoforme. Tout rentre dans l'ordre en un mois.

Il ressent plusieurs fois cette sorte de démangeaison accompagnée de sensation de brûlure. Mais plus atténuée.

A 21 ans, les mêmes lésions réapparaissent au même endroit accompagnées des mêmes sensations. Il croyait qu'il s'agissait d'herpès ou de verrues.

Vers l'âge de 27 ans apparaissent des lésions analogues accompagnées d'une vive démangeaison. L'affection semblait être de l'herpès. On lui fait une circoncision. Les lésions ne guérissent pas complètement, la démangeaison persiste, mais, elle est un peu moins vive. Deux ans après, au même point des lésions se reforment : elles sont beaucoup plus profondes, les démangeaisons sont beaucoup plus vives. En deux mois il est presque guéri, mais peu de temps après l'affection recommence et se renouvelle perpétuellement. Pendant ces alternatives de guérison et de rechute apparaît dans le sillon balano-préputial une éruption qu'il compare à de l'eczéma et qui est très prurigineuse.

Il consulte, on fait trois réactions de Bordet-Wassermann successives qui restent négatives. On fait également un traitement d'épreuve (quatre injections de salvarsan), qui ne donne aucun résultat. Pas de troubles urinaires, pas de troubles généraux.

A l'examen, on trouve des ganglions inguinaux bilatéraux petits et durs. Pas de signes de syphilis, urines claires, réaction de Bordet-Wassermann négative. Sur le gland, on remarque la cicatrice de la circoncision qui est normale. Sur le frein et sur la face dorsale de la verge, il existe une lésion blanchâtre grosse comme un œuf de pigeon. Elle est un peu surélevée, mais légèrement. Sa surface est irrégulière et sèche. Il n'y a pas de suintement. Elle est de couleur brun noire et recouverte d'écailles, de squames, de couleur gris blanc. Par place, il y a des crevasses. Si on enlève les squames, on trouve en dessous le derme à nu. Cette lésion a une allure chronique, il semble qu'il y ait une tendance à la macération, mais au toucher, elle ne donne pas la sensation d'humidité, de plus il n'y a

pas d'induration. Les crevasses qu'on y rencontre donnent une allure eczémateuse à la lésion. En tout cas, elle ne s'étend pas en profondeur et n'a aucune tendance à l'ulcération.

Traitement. — On fait au malade des applications de rayons X et de radium. Pendant ce temps, la biopsie démontre qu'il s'agit d'une maladie de Paget. On fait l'ablation de la lésion. Le malade guérit bien et on n'observe aucune récurrence.

Examen anatomique. — Les échantillons examinés ont été prélevés comme dans les deux autres cas de l'auteur. On observe un épaississement assez prononcé de l'épiderme. Quoique, cliniquement, la maladie paraissait superficielle, la lésion s'étend en profondeur, d'ailleurs le malade disait bien qu'il ressentait ses démangeaisons dans la profondeur. D'après l'étude histologique, les transformations sont assez profondes. La couche cornée est épaissie, alors qu'on n'observait pas cet épaississement dans les deux cas précédents. Elle est fragmentée en plusieurs lames qui paraissent comprimées. Ces couches contiennent des cellules qui n'ont pas subi la transformation épidermique et qui renferment encore leurs noyaux. On ne voit pas ces lésions dans toute l'étendue de la biopsie, mais, en règle générale, sur toute la surface l'épaississement est assez accentué. Les papilles du derme ne sont pas très apparentes, elles sont très réduites, elles ne sont pas bifurquées, il n'y a pas d'acanthose. Le derme est le siège d'œdème. Les cellules sont nombreuses, très différentes de forme et de dimensions, elles prennent inégalement les colorants. Les noyaux sont déformés. Certains sont clairs, d'autres foncés. La basale est peu nette. La séparation est plus apparente d'avec l'hypoderme. Par place la basale est effondrée.

Il existe des cellules de Paget, vides, grandes. Il existe également des cellules de transition entre les cellules normales de l'épiderme et les cellules de Paget. Ces cellules de transition et les cellules de Paget sont éparpillées ou assemblées. L'arrangement des différentes cellules n'est plus normal, c'est plus exactement la direction de l'alignement de ces cellules qui n'est plus normale. Le noyau est aussi déformé, son aptitude à prendre les colorants est considérablement diminuée ou a même disparu.

Par place, on ne distingue plus la séparation entre le derme et l'épiderme. Il y a de la papillomatose qui va assez profondément

L'épaisseur du derme est modifiée, elle est changée. Les fibres élastiques et les fibres musculaires paraissent augmentées dans les endroits où il y a des lésions très abondantes. Aux points où il y a un changement marqué de l'épiderme et où on ne trouve plus la séparation entre l'épiderme et le derme, on trouve dans la couche dermique de toutes petites cellules sphériques, spécialement des lymphocytes, quelques mastzellen, des plasmocytes et même quelques polynucléaires. Cette infiltration est très marquée.

Les vaisseaux sont agrandis et congestionnés. Autour de ces vaisseaux, on trouve une infiltration cellulaire.

OBSERVATION XX (*M. Yoshida*, 560). — Le patient est âgé de 54 ans. Il y a quatre ans, c'est-à-dire lorsqu'il avait 50 ans, il était déjà venu dans notre clinique pour y être examiné. On porta à ce moment-là le diagnostic de maladie de Paget du gland. On sectionna le gland au niveau du sillon balano-préputial et on fit un urèthre artificiel. Après cette opération il resta chez lui.

Ce patient lorsqu'il avait 46 ans, avait eu une circoncision. Six mois après, aux environs du sillon balano-préputial, il constate la présence d'une lésion très petite, indolore, enflammée en deux ou trois endroits. Il observe lui-même la formation d'une croûte et la lésion lui paraît guérie. Mais quand il enlève cette croûte, il se forme une plaie et la lésion ne semble pas devoir guérir spontanément. Il reçoit plusieurs injections de salvarsan sans résultat, les lésions conservent la même apparence. Il accuse un peu de douleurs et des démangeaisons.

Au mois de janvier 1926 il vient consulter et il est hospitalisé.

Le patient a un état général moyen. L'épiderme est anémié, il est blanc pâle. On ne constate l'existence d'aucune affection d'aucun autre organe. Il n'y a pas d'adénopathie. La réaction de Wassermann est négative. Les urines sont normales.

On voit sur le côté gauche de l'urèthre une ulcération qui va sur la muqueuse jusqu'à la couronne du gland d'un côté et jusqu'à l'urèthre de l'autre. Cette ulcération est grande comme l'extrémité du pouce, sa forme est irrégulière, sa surface n'est pas lisse, la limite entre la lésion et la partie saine est nette, la couleur est plus sombre que celle des parties environnantes. Quand on touche l'ulcé-

ration elle saigne facilement et en même temps le malade accuse une douleur. Cette surface ulcérée n'est pas profonde, elle est très superficielle et le fond en est plat. On n'aperçoit pas de pus, quoique la partie ulcérée soit un peu humide et qu'on trouve par place une sorte de pus et ailleurs des croûtes.

L'examen des coupes histologiques de la partie saine à la partie malade révèle la disparition du *stratum corneum*. L'épiderme est bosselé irrégulièrement. Quand on arrive à la lésion profonde, on observe que le *stratum lucidum* et même la couche basale deviennent confus et que l'épiderme est en général assez épaissi, gonflé. Les bourgeons interpapillaires sont bifurqués. A travers le *stratum granulosum*, le *stratum intermedium* et le *stratum lucidum*, on constate une augmentation des cellules et dans ces points on constate également qu'elles sont de plusieurs formes et groupées irrégulièrement. De même les noyaux ont plusieurs formes et sont irréguliers. Le pigment est irrégulièrement distribué. En général, on trouve des cellules vides si on observe la partie bien malade. La basale est considérablement dérangée et l'alignement des cellules devient de plus irrégulier. Elles paraissent rangées sur plusieurs couches au lieu d'une seule bien nette. La coloration des noyaux est variable, ceux-ci même n'ont pas pris ou ont perdu le colorant. Parfois on ne retrouve plus la séparation du derme et de l'épiderme, ce qui est spécialement à noter. On observe dans la couche de Malpighi des cellules beaucoup plus grandes que celles qu'on observe normalement dans l'épiderme. Ceci est un point particulier à retenir. Les cellules de cette sorte se groupent en certains points ou bien sont éparpillées. Elles se voient dans toutes les couches de l'épiderme et non seulement dans la couche de Malpighi. La plupart de ces cellules vides sont rondes et leur protoplasme les occupe presque complètement, il est transparent. Les noyaux sont excéntriques et de formes irrégulières, on observe des mitoses. J'en ai conclu que c'était des cellules de Paget. Dans la couche basale on constate l'invasion des cellules et la dilatation des vaisseaux sanguins et lymphatiques. On n'y trouve que ces signes de congestion.

En considérant ce qu'on a observé ci-dessus, on peut dire qu'il s'agit d'un état morbide chronique. Les signes subjectifs sont minimes, l'état général n'est pas touché, la guérison est difficile et l'étude histologique montre l'épaississement de l'épiderme et la pré-

sence de cellules de Paget, tout ceci éveille l'idée d'une affection de nature cancéreuse. D'autre part, la malignité n'est pas forte d'après l'état local. Aussi on peut placer l'affection entre les dyskératoses et le cancer, c'est-à-dire dans les maladies précancéreuses. On peut donc l'étiqueter maladie de Paget.

Comme nous l'avons dit au début, on a fait un traitement chirurgical et on a enlevé la partie malade. Un traitement par les agents physiques n'avait donné aucun résultat. Le traitement chirurgical amena la guérison. A ce moment-là, on n'avait pas observé la dilatation des lymphatiques ni aucune récurrence sur la cicatrice. On n'a donc pas eu à faire d'opération autre que l'ablation de la lésion.

Cette année (1929), le 6 septembre, le malade vient à notre clinique et nous montre que dans le sillon balano-préputial on observait une lésion qui avait un aspect de fraise.

Etat actuel :

Le patient a 54 ans, il est tisseur.

La première visite remonte à 4 ans. La première opération a été faite le 26 janvier 1926.

La deuxième visite est du 6 septembre 1929.

Dans les antécédents héréditaires, on ne relève rien de particulier : ni tuberculose, ni cancer. Il avait une bonne santé habituelle. A 18 ans, il a eu une blennorrhagie dont il a guéri assez rapidement.

Il y a 8 ans a subi la circoncision, la cicatrisation fut normale. Mais un an après, il constate l'existence d'une adénopathie. On lui fait l'ablation chirurgicale des ganglions. Six mois après il observe au niveau du sillon balano-préputial des ulcérations. Il est opéré dans notre clinique. On avait fait le diagnostic de maladie de Paget. Il sort guéri. Comme nous l'avons dit précédemment on avait fait une ablation chirurgicale cunéiforme. Il était guéri. Peu de temps après, malgré l'opération, on trouve aux environs de l'endroit opéré, du côté droit de l'urèthre, une ulcération de la grandeur d'un petit pois. Il ne ressentait pas de douleur et la croûte qui s'est formée s'enlève toute seule, laissant une ulcération couleur chair musculaire. Il est resté assez longtemps dans cet état, à peu près deux mois. Avant, il avait senti de fortes démangeaisons, en même temps la croûte devenait plus grande. Si on enlevait la croûte, il appa-

raissait une surface ulcérée et de jour en jour cette plaie s'agrandissait et en même temps avait tendance à se propager vers l'extrémité du gland et ainsi elle arrive à l'état actuel. La douleur qu'il ressent l'empêche d'uriner.

Quand il vient consulter, on se trouve en présence d'un homme d'apparence saine, et bien nourri. Son épiderme paraît normal, pas trop sec. Sur la face, la tête, le cou, la poitrine et l'abdomen, il n'y a pas d'éruption. Les mouvements des quatre membres sont normaux. On ne trouve aucune adénopathie nulle part. Les réflexes rotuliens sont normaux.

Les urines sont claires.

L'examen clinique montre qu'on avait opéré précédemment le malade et qu'on lui avait enlevé le prépuce et la face inférieure du gland. Il en résultait une inclinaison vers le bas de l'extrémité du gland. L'urèthre se trouvait, de ce fait, à la face inférieure de l'organe et était recouvert par ce qui restait du gland. D'après le patient, la région malade se trouve aux environs de la face inférieure, vers l'urèthre. Elle est un peu bosselée et comme ravinée. Sa couleur est gris blanc, avec à la surface des pointillés blancs. Cette lésion est petite : à peu près la grandeur d'un petit pois. Si on observe un peu au-dessus de cette lésion, on voit qu'elle se propage vers le haut, vers l'extrémité du gland, sous forme d'un petit renflement qui se trouve à l'extrémité de l'organe et qui ressemble à une petite fraise ; sa surface est d'ailleurs comparable à celle de ce fruit : comme celle-ci elle est ondulée. Elle a grossièrement une forme hémisphérique. Comme nous l'avons dit ci-dessus, la séparation des régions est bien nette : la saillie est au niveau du pointillé blanc et le reste de la lésion est bien au-dessus de la surface du gland, cette partie est contiguë au prépuce. La couleur est rouge sombre, grenat. La surface est irrégulière et ressemble à un papillome. Dans cette partie papillomateuse on trouve dans les dépressions un espèce de pus ayant une couleur gris blanc jaunâtre. Quand on touche la lésion, on constate une induration, elle ne saigne pas facilement. La partie malade semble humide, ainsi que les parties environnantes. On ne constate aucun changement extérieur de l'urèthre.

Après son entrée à l'hôpital, le patient demande une opération, plutôt qu'un traitement par les agents physiques. On fait l'ablation

immédiate. Au milieu du gland, jusqu'au-delà de la lésion suivante, cette région était assez étendue et infiltrée et après l'ablation, on emploie la radiothérapie. Plusieurs dizaines de jours après, il quitte l'hôpital guéri.

Etude histologique. — On prélève des fragments aux points où l'on trouve les lésions les plus profondes, dans la partie du gland qui paraît saine, dans la zone de transition entre la lésion et la région qui paraît saine, dans celle où l'on constate le pointillé blanc et dans la région de transition entre celle-ci et la partie saine. Ils sont fixés par le formol et inclus dans la paraffine. Les coupes sont colorées par l'hématoxyline éosine, le Van Gieson, les colorants de Weigert, Unna-Pappenheim et la pyronine et le vert-méthyle.

L'examen microscopique montre :

1° Dans le fragment prélevé entre la partie saine et la partie normale, si on examine en allant de la partie saine à la partie malade, on constate un épaissement considérable de l'épiderme, l'infiltration des cellules de la basale et une tendance générale à l'infiltration. Quand on arrive dans la partie malade, on voit que le *stratum corneum* est épaissi et qu'en même temps il présente une transformation imparfaite des cellules cornées. De même, le *stratum lucidum* est considérablement augmenté. La surface de l'épiderme devient de plus en plus irrégulière et l'infiltration des cellules de la basale, est de plus en plus dense. On observe encore la dilatation des vaisseaux et une sorte d'inflammation. Mais dans cette partie là, le pigment des cellules de la basale est plus ou moins diminué, elles sont en général normales et les filaments d'union sont peu diminués.

Si on passe de la partie saine à la partie malade on voit que le *stratum corneum* disparaît, on ne le voit plus et l'augmentation de l'épiderme est considérable, il est infiltré profondément en forme de branche d'arbre. Par place on trouve des groupes de cellules épidermiques entre lesquelles il existe des cellules considérablement enflammées. Dans ces parties là, les filaments d'union deviennent très minces et on aperçoit une infiltration de boules lymphatiques (en forme de chapelet), avec de grands lymphatiques, des cellules plasmatiques et des fibroblastes.

2° Le fragment prélevé dans la région du pointillé blanc montre, en allant de la partie saine vers la partie malade, un *stratum corneum* qui est épaissi. Ce même phénomène se retrouve dans les endroits où l'on peut affirmer qu'il y a un état cancéreux. On trouve des points où le *stratum corneum* est épaissi, avec même des transformations imparfaites de ses cellules. Mais si on examine cette partie malade on constate l'épaississement de l'épiderme, la forme des cellules de la basale y est normale. Dans la partie où les lésions sont les plus marquées, c'est-à-dire l'endroit où l'on peut dire qu'il y a une transformation en stade précancéreux, les cellules sont comparativement, rangées d'une façon normale. C'est-à-dire, si on veut se résumer en un mot, on peut dire qu'il y a là, une transformation leukokératique, en même temps il existe parallèlement un changement vers le cancer.

Dans le derme on constate une dilatation des vaisseaux en même temps qu'on trouve des cellules plasmatiques et une infiltration chronique de lymphocytes. Les filaments d'union ont disparu dans les régions où les lésions sont avancées.

3° Dans la région où cliniquement on constatait l'existence de points blancs, une partie du prépuce avait été prélevée. Si on examine la partie saine du prépuce, c'est-à-dire au point de vue histologique, la zone qui, cliniquement était blanche, on y constate l'augmentation des cellules de l'épiderme. En plusieurs endroits, le *stratum corneum* existe. L'épaississement n'est pas trop accentué. Les sillons interpapillaires sont assez profonds, très marqués. On voit bien les cellules de la basale, la séparation entre le derme et l'épiderme est nette, mais les pigments ont disparu. Les couches du *stratum lucidum* et du *stratum intermedium* sont assez épaissies et assez développées, leur forme aussi est changée. La couleur des noyaux est nette. En plusieurs endroits on remarque des cellules gonflées et vides. Mais, elles sont peu nombreuses. On ne peut pas dire que ce sont des cellules de Paget.

Dans le derme, les vaisseaux lymphatiques sont dilatés et on trouve en même temps une infiltration de petites cellules lymphatiques qui accompagnent très nettement cette dilatation.

Les échantillons examinés ci-dessus ont été pris près de la partie saine.

Si on arrive dans la partie où les lésions sont avancées, le

stratum corneum disparaît, le *stratum lucidum* et le *stratum intermedium* sont considérablement augmentés et la basale est poussée jusqu'au *stratum intermedium*. En même temps les cellules sont rangées irrégulièrement, leurs directions sont mal définies. Quand on examine sur les coupes cette couche, on peut dire que les cellules sont comme des cellules cancéreuses. Mais, on ne peut pas dire que ce sont des cellules mortes ou que ce sont des cellules cancéreuses. La coloration des noyaux n'est pas nette.

Ensuite, si on examine l'épiderme qui est pénétré en forme de branchages d'arbres, on trouve entre ces bifurcations l'intrication du derme et dans ces endroits-là, il y a une infiltration très marquée de petites cellules rondes. Les vaisseaux lymphatiques sont considérablement dilatés et les filaments d'union sont diminués ou ont totalement disparu.

4° Dans l'échantillon prélevé dans la partie centrale de la lésion et au voisinage de celui étudié ci-dessus, les altérations histologiques paraissent chroniques et on peut dire cancéreuses.

Quand on arrive au centre de la région malade, c'est-à-dire à l'épiderme du gland, cet épiderme est tout entier assez épaissi. Dans cette partie on ne retrouve pas le *stratum corneum*. La base de l'épiderme est bifurquée, en forme de racines végétales et pénètre assez profondément dans le derme. Il s'y forme des nids de cellules cancéreuses de grandeur variable. Le *stratum lucidum* est épaissi, les espaces intercellulaires sont dilatés, les ponts intercellulaires ne sont pas nets. Le pigment a complètement disparu dans les parties profondes. La séparation entre l'épiderme et le derme n'est pas nette et en même temps, dans ces régions, il y a une assez forte infiltration de cellules rondes.

Dans les points où l'on trouve les lésions avancées, de même que dans les endroits où l'on trouve des nids de cellules cancéreuses et plus particulièrement en ces derniers points, on constate en plusieurs endroits des cellules conjonctives dont certaines montrent des transformations inflammatoires.

Ces nids de cellules cancéreuses sont enveloppés par l'épiderme et, parmi eux, il y a des nids de grosses cellules, dans certaines, il se forme un vide, d'autres contiennent des cellules inflammatoires. Ces nids de cellules cancéreuses sont de grandeur irrégulière. Dans ces couches cancéreuses, en plusieurs endroits, on aper-

çoit des cellules qui sont faiblement teintées par l'éosine, on ne les retrouve pas dans les régions où les cellules sont mortes. Les cellules qui enveloppent ces nids de cellules cancéreuses ont à peu près la même forme que les cellules de l'épiderme. Certains d'entre ces nids sont remplis de cellules polyédriques de grandeur irrégulière. Entre eux il existe une augmentation des ponts intercellulaires et on constate une intrication et une infiltration de petites cellules. Dans ces endroits là les vaisseaux lymphatiques sont considérablement dilatés.

Les cellules spongieuses du gland sont pressées par l'augmentation des cellules épidermiques. Mais, au point de vue altérations pathologiques, il n'y a pas grand'chose à y relever. Les fibres élastiques sont normales dans l'épiderme du gland. Elles sont amincies aux points où on approche des régions malades. Elles ont disparu aux endroits où l'on trouve l'infiltration de cellules rondes.

5° L'échantillon prélevé dans le corps spongieux du gland et dans l'urèthre spongieux montre des aspects histologiques normaux. On aperçoit très peu d'infiltration. Il n'y a pas de changement d'aspect des fibres élastiques.

On voit que M. Yoshida a minutieusement étudié les cas qu'il a observés, en particulier il a soigneusement examiné l'urèthre et même les corps caverneux. Il est bien certain que s'il y avait eu un cancer profond chez les malades qu'il a examinés il aurait été dépisté.

Mais, les trois cas n'entraînent pas également la conviction, dans le troisième en particulier il ne relève pas comme dans les autres l'abondance des grandes cellules, il soulève l'hypothèse que dans ce cas les cellules étaient en transition vers les formes plus grandes et il fait remarquer qu'il a observé des cellules un peu plus grandes qu'il considère comme des formes de transition, il les a même photographiées (voir sa fig. XII).

Dans le commentaire qu'il donne de ces observations, il insiste sur les difficultés qu'on rencontre parfois pour faire le diagnostic entre la maladie de Paget extramammaire et la maladie de Bowen. C'est là un point tout à fait intéressant de la ques-

tion à notre avis. Nous croyons même que dans certains cas, comme nous aurons l'occasion de le dire, ce diagnostic est impossible.

En particulier, nous serions bien embarrassé pour classer l'observation suivante de M. Tashiro, que cet auteur donne comme étant celle d'une maladie de Paget de la vulve. Ni le texte, ni les figures qui illustrent cette observation ne nous semblent permettre de trancher à coup sûr le diagnostic de ce cas.

OBSERVATION XXI (M. Tashiro, 506). — X..., 39 ans, première consultation le 23 octobre 1926.

Antécédents héréditaires. Père mort à 48 ans. Mère à 52 ans. Tous les deux subitement, d'embolie probablement. Ils avaient eu cinq enfants, qui tous sont bien portants. La malade est née la troisième. On ne note aucun antécédent de cancer ou de tuberculose dans la famille.

Antécédents personnels. La malade a toujours joui d'une bonne santé. Elle a été réglée à 16 ans, irrégulièrement pendant trois ans, puis régulièrement ensuite. Elle s'est mariée à 21 ans, son mari est bien portant. Pas de grossesse.

Il y a neuf ans, elle a eu une opération utérine (?), ablation probable d'un polype.

Histoire de l'affection actuelle : Il y a trois ans, aux environs de l'orifice vaginal, elle avait remarqué l'existence d'une toute petite végétation, peu de temps après elle semblait cicatrisée. A ce moment là, elle était allée consulter un gynécologue de l'Université qui avait diagnostiqué une syphilis au début. A la suite de cette consultation, elle reçut dix-huit injections de salvarsan et en même temps des applications locales d'onguent mercuriel. Elle a continué ce dernier traitement sans obtenir la disparition totale de la lésion. Elle cesse alors le traitement antisypilitique et elle applique seulement des traitements locaux. Elle observe alors de temps à autre des intervalles de guérison apparente. Elle continue ainsi plusieurs fois les traitements locaux sans que l'aspect de la maladie soit bien changé. Parfois la lésion diminuait, d'autres fois elle reprenait son aspect initial au cours du même traitement. Ainsi pendant

quelque temps, elle a cru à la guérison de la lésion, mais quelques mois après sur la petite lèvre et l'orifice vaginal à gauche la lésion s'étend, cette extension s'accompagne de prurit assez vif et de picotements parfois insupportables.

Etat actuel : Femme de bonne constitution, poulx un peu dur, pas d'anomalie des organes internes, pas d'engorgement des lymphatiques, pas d'adénopathie. Pas d'inflammation des amygdales, ni du pharynx, c'est-à-dire pas de signe de syphilis. Les pupilles sont régulières et égales et réagissent bien à la lumière.

Sur la vulve, à gauche, à la limite assez distincte entre la grande et la petite lèvre, on observe l'existence d'une ulcération végétante de forme irrégulière, de la grandeur du pouce. Une partie de cette ulcération est sur la grande lèvre, l'autre sur la partie inférieure de la petite lèvre. L'ulcération de la grande lèvre gagne et s'étend sur la peau. Sur la petite lèvre elle s'étend vers le vagin, mais n'atteint pas en haut l'orifice de l'urèthre. La surface de la lésion est plane et de couleur rouge chair musculaire, mais près du vagin elle devient plus claire et franchement ulcéreuse ; sur la partie externe de la petite lèvre et sur la grande lèvre, une partie de la surface est irrégulière, un peu bosselée. Au toucher, la partie supérieure de l'ulcération est plus ou moins dure et légèrement douloureuse. Cette manœuvre provoque le saignement. Le reste de l'ulcération ne donne pas de sensation d'infiltration, elle n'est pas douloureuse. Le centre de la lésion présente un ilot épidermisé.

La réaction de Bordet-Wassermann est très positive, celle de Sachs-Georgi est aussi fortement positive.

Donc, premièrement, comme traitement on fait le traitement anti-syphilitique, du 3 novembre au 8 décembre, on fait six injections intraveineuses de néosalvarsan. Après quatre injections, la réaction de Bordet-Wassermann est négative, mais l'aspect de la lésion n'a pas changé, il semble même qu'elle a tendance à s'étendre sur la grande lèvre gauche. La malade déclare que la démangeaison n'est pas atténuée. On arrête les injections après la sixième. On essaye les bains de lysol, les pansements de Ptilolpasta (?), les injections et les poudrages à l'iodoforme. Ces traitements sont sans influence sur la lésion. Entre temps, elle semblait s'être épidermée, mais peu de temps après, elle reprenait l'aspect initial. Depuis le milieu de décembre, pendant plusieurs jours, on a appliqué vers la face

interne de la petite lèvre dix milligrammes de radium sans signe de guérison. L'année suivante, l'état de la malade est stationnaire. Elle est décidée à se faire opérer et elle entre à l'hôpital le 17 janvier 1927. Le 25 janvier, sous rachianesthésie, on enlève la partie malade, la plaie opératoire est guérie entièrement au milieu de février et la malade sort guérie de l'hôpital.

On lui demande de revenir au mois d'avril. Elle est revue à ce moment-là, la cicatrisation était complète et on ne retrouve plus l'aspect d'avant l'opération. Les démangeaisons ont disparu. La malade se trouve très bien portante, même mieux qu'avant sa maladie.

Observation histologique.

L'échantillon prélevé l'a été sur le côté supérieur gauche de la petite lèvre, de sorte qu'on avait prélevé une zone de transition. Un autre échantillon a été prélevé au centre de la lésion après l'opération. Ces pièces ont été fixées au formol, incluses à la paraffine et colorées par l'hématéine-éosine, le Van Gieson, le Weigert, l'Unna Papenheim et le méthyle-grun pyronine.

1° Dans le fragment prélevé au niveau de la zone de transition, si on va de la partie saine à la lésion, on observe l'épaississement de l'épiderme et l'infiltration du derme dans la couche épidermique. Sur l'épiderme, il y a disparition du stratum corneum et du stratum granulosum et l'épaississement du stratum filamentosum, et surtout, ce qui est remarquable, on trouve par ci, par là, une cellule ronde, grande et transparente, contenant un protoplasme transparent, la plupart des noyaux de ces cellules sont excentriques, de forme ovale et allongée, ou présentent des dents de scie ; les plus remarquables sont ceux qui sont ratatinés, ressemblant à des masses informes. Les cellules de ce genre sont généralement dilatées, en même temps elles ont une tendance à se grouper et les cellules environnantes sont tassées, leur alignement est très irrégulier. Quand on entre dans la région malade, les cellules des papilles ont disparu, l'alignement de ces cellules est influencé par l'infiltration aiguë et par la venue de cellules claires dans le stratum filamentosum, ces deux causes font que les papilles sont irrégulières et comprimées. On trouve une infiltration aiguë de cellules dans la base des papilles, elle se compose principalement de cellules lymphatiques et plasmatiques, et de quelques mastzellen, il y a des globules

blancs. Ce genre d'infiltration cellulaire est considérable dans la basale des papilles et ce phénomène s'accroît surtout aux environs des capillaires, il n'atteint pas la partie profonde du derme. Du fait de cette infiltration cellulaire, on voit en ce point une précipitation du colorant et sa fixation en abondance. Le changement ci-dessus se trouve accentué au fur et à mesure qu'on avance dans la lésion. C'est-à-dire que l'épaississement de l'épiderme est accentué en même temps qu'il fait saillie fortement dans le derme et extérieurement, aussi, de ce fait, l'extrémité des papilles est comprimée. Le stratum corneum a complètement disparu par place, quand il en reste un peu, on observe son épaississement. Cette couche épaissie est parallèle au derme et forme une couche cornée, elle contient plusieurs noyaux aplatis et présente en même temps une transformation cornée incomplète. Dans le stratum granulosum, on ne trouve pas cette transformation et le stratum filamentosum est remarquablement épaissi et dans la couche qu'il forme, particulièrement à sa surface, il contient beaucoup de cellules vides groupées.

L'alignement des cellules basales est bouleversé, on trouve dans les cellules basales et dans les cellules du stratum filamentosum, une infiltration très confuse de cellules variables selon l'état inflammatoire de la couche dermique.

Comparativement, les transformations sont plus importantes dans la partie avoisinant l'infiltration de la couche superficielle du derme, les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

2° *La transformation observée au centre des lésions.* — Il existe des points où l'on retrouve le stratum corneum, d'autres où il est absent. Dans ceux où on le retrouve cette couche semble formée de plusieurs assises de cellules. Le stratum lucidum semble épaissi considérablement et parfois pénètre profondément dans l'épiderme.

On observe dans certaines parties des couches superficielles, en certains points, des cellules présentant un changement d'aspect du protoplasme qui leur donne une allure de cellules vides. On y observe des noyaux qui sont en forme de croissant.

Si on examine l'épiderme qui a pénétré considérablement dans le derme, qui est donc considérablement épaissi, les papilles ont, en ce point, une tendance rameuse et se groupent. Les cellules qui ont pénétré dans le derme contiennent des noyaux de formes sphéri-

rique, ovoïde ou conique ; dans d'autres cas, ce sont des cellules rondes ou des cellules qui ont tendance à devenir vides; l'alignement des cellules est complètement dérangé. Dans la partie où ces cellules sont en groupe, elles sont plus marquées (que ci-dessus). Il semble que dans les points où on en trouve, ces cellules sont plus groupées ; ils sont constitués par des cellules ressemblant à des cellules filamenteuses plus ou moins irrégulières et agglomérées, contenant des cellules vides peu nombreuses. On remarque l'intense pénétration des cellules anarchiques. Les papilles sont considérablement comprimées par les bourgeons interpapillaires, ce qui leur donne un aspect effilé. On observe là, très nettement, la présence de fibres élastiques et de fibres conjonctives ; il existe en ces points une infiltration de petites cellules rondes, de cellules plasmatiques de mastzellen et de globules blancs.

L'infiltration du derme est assez forte, elle gagne dans la profondeur, particulièrement aux environs des vaisseaux. On observe nettement la dilatation des vaisseaux et la congestion vasculaire. On remarque dans la partie profonde du derme, une sorte de léger abcès.

Si l'observation de M. Tashiro ne concerne pas indiscutablement une localisation extramammaire de la maladie de Paget elle n'en est pas moins intéressante par les problèmes qu'elle soulève, s'agit-il d'une maladie de Bowen des muqueuses ? S'agit-il d'une forme de passage entre les deux maladies ? Il n'est pas sûr que l'examen de la pièce toute entière puisse donner une réponse à ces questions.

Dans l'observation suivante au contraire de MM. Drake et Whitefield, qui concerne également une localisation vulvaire, il n'y a aucun doute il s'agit bien d'une maladie de Paget extramammaire authentique.

OBSERVATION XXII (*MM. Drake et Whitfield, 141*). — La malade âgée de 68 ans, a été vue pour la première fois en juillet 1927. Mariée deux fois, elle n'a pas eu de grossesse.

Elle déclara que son affection avait une allure progressive de-

puis 8 ans, et qu'elle l'avait remarquée pour la première fois après un traitement d'injections pour hémorroïdes.

A l'inspection, on trouva un état rouge vif des deux grandes lèvres s'étendant à la face interne des cuisses, spécialement de la gauche, et en arrière vers l'anus. La grande lèvre gauche était notablement plus atteinte que la droite et la lésion s'étendait à la face interne de la cuisse jusqu'à « 2 inches » au delà du pli inguinal, se terminant là par un rebord abrupt. Le rebord sur la cuisse droite était moins saillant et dépassait le repli inguinal de $\frac{1}{2}$ inch. En arrière, il y avait une crête nette à 2 inches au delà de la fourchette vulvaire. Les deux grandes lèvres étaient enflées et paraissaient œdématiées, au toucher elles étaient épaissies mais non dures. Sur les cuisses, les régions atteintes étaient épaissies et infiltrées. Les parties visibles des lèvres étaient humides et desquamaient, les cuisses étaient normales d'aspect. Il y avait une fissure à la marge antérieure de la vulve, et dans les replis de la face interne des cuisses, surtout à gauche.

La face interne des lèvres avait un aspect velvétique rouge, semblable à celui qu'on voit au sein et il y avait de nombreuses petites surfaces isolées où l'épithélium paraissait blanc et délavé.

Il y avait un peu d'hypertrophie des ganglions inguinaux, mais pas plus qu'on devait s'y attendre à cause des fissures.

Elle se plaignait de vives douleurs, surtout au toucher et de brûlures par moments. Les mictions nocturnes étaient douloureuses.

La lésion était si sensible qu'on ne put pratiquer de toucher vaginal ; un toucher rectal ne révéla rien d'anormal. On pratiqua un prélèvement superficiel à la face interne des grandes lèvres et on examina les fragments mis dans la potasse. On ne trouva aucune formation ressemblant aux soi-disant « cellules de Paget ».

Elle avait été traitée aux Rayons X avant son entrée, environ 12 courtes séances réparties sur une durée d'un an.

On pensa faire une excision, mais les lésions étaient si étendues que cela fut jugé impossible.

Examen histologique :

En étudiant le tissu de la surface à la profondeur vers la peau saine, la première chose qui frappe c'est le fait que la couche cornée existe encore pour la plus grande part, quoique l'aspect clinique

à l'œil nu puisse faire penser à une dénudation considérable de la couche muqueuse. Cependant la couche cornée n'est pas normale, mais parakératosique à un degré variable, la plupart des cellules gardant leurs noyaux.

La couche granuleuse est presque entièrement perdue, on ne voit que très peu d'ilots kératohyalins et sur de nombreuses coupes.

En passant à la couche muqueuse, on note que sa plus grande partie est considérablement désorganisée, les cellules apparaissent comme bousculées et malformées, cependant par endroits de solides blocs de cellules d'aspect normal conservent leurs fibrilles et leurs connexions intercellulaires ; mais même dans ces blocs, on trouve incluses isolément ou par petits groupes, des cellules distendues plus ou moins rondes « les cellules de Paget ».

Le résultat de ces modifications est un aspect pour ainsi dire en « dentelle » de l'épiderme dans son ensemble, avec d'ici de là des restes d'épithélium de disposition normale.

Le processus atteint la couche basale très intensément et ses cellules sont très altérées. Beaucoup de ces cellules sont devenues rondes ou ovales et ont perdu toute ressemblance avec les cellules cylindriques normales.

La cellule type « cellule de Paget » se trouve libre à l'intérieur d'une vacuole ronde ou ovale. Elle est simple ou en groupe de 2 ou 3 par vacuole. Entre ces vacuoles, on peut voir des cellules cylindriques conservées en ferme contact avec le corps papillaire, mais elles sont déformées pour la plupart comme par une compression, si bien qu'elles sont devenues longues et minces avec des bords concaves.

Par place, on peut trouver ce « processus de Paget » limité presque à la basale, au-dessus, la couche muqueuse est presque d'aspect normal, sans œdème ou sans dégénérescence, avec presque comme seule anomalie quelques « cellules de Paget » incluses.

La surface ondulante normale de l'épiderme au contact du corps papillaire est très déformée, si bien qu'il faut faire bien attention pour repérer exactement la ligne de contact. Cependant, on peut y arriver et on s'aperçoit alors qu'il existe un accroissement considérable dans la profondeur de la longueur des espaces interpapillaires, avec un rétrécissement des papilles et une augmentation de la profondeur des ondulations.

Enfin, passant de la surface de l'épiderme au corps papillaire et au chorion plus profond avec les annexes épidermiques, on voit au-dessous du corps papillaire une couche étendue de cellules de tissu conjonctif, principalement du type « plasmocyte », mais cette couche ne s'étend pas très profondément dans la pars reticularis.

Dans la région de cette barrière cellulaire, le tissu élastique est très désorganisé et par place le réseau en filet est mis en pièces. Cela donne ainsi un aspect raréfié et l'on ne voit que les fibres les plus fines.

Au-dessous de la barrière cellulaire, le chorion diffère très peu de la normale, on ne voit que très peu de signes d'œdème et aucun groupement de lymphocytes ou de plasmocytes. La principale anomalie est une dilatation des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Si nous considérons maintenant les annexes de l'épiderme, qui forment une partie importante du tableau, nous découvrons les lésions suivantes.

Un follicule sébacé coupé obliquement montre un léger épaissement de son enveloppe fibreuse et aussi une augmentation d'épaisseur de la gaine de la racine du poil. Celle-ci ne montre aucun signe d'œdème diffus ou d'élargissement des espaces intercellulaires, les cellules sont bien formées et d'aspect solide, mais à la fin de la section vers la surface on trouve d'assez nombreuses « cellules de Paget », le plus souvent une cellule par vacuole. Le plus grand nombre de ces cellules ne se trouve pas dans la position de la couche basale, mais de ci de là on peut voir ce qui semble une transformation d'une cellule basale en « cellules de Paget ».

Il faut particulièrement noter qu'il n'y a aucune ébauche d'hypertrophie de la crête du follicule, ni aucune réaction lymphoïde à sa périphérie.

L'état des glandes et conduits sudoripares est très intéressant et il faut se souvenir que, dans cette position, les glandes sudoripares sont nettement très grosses et que la portion sécrétrice présente souvent des cavités nettement acineuses.

On peut trouver trois états dans différentes glandes :

1° On peut trouver une distorsion étendue des conduits sudoripares descendant avec de nombreuses cellules de Paget dans l'épithélium, associée à une glande sous-jacente en partie peu modifiée et en partie normale.

2° Par place, on peut trouver de graves processus anaplastiques de Paget dans les tubuli du corps glandulaire, associés à un conduit normal.

3° On peut trouver des endroits où le conduit est légèrement anaplastique, des parties de la glande très anaplastiques et d'autres parties nettement dilatées avec un épithélium aplati et aminci.

J'insisterai spécialement sur le fait que dans ces trois états il n'y a aucune tentative apparente de l'épithélium altéré pour s'accroître au delà de la membrane limitante soit du canal, soit de la glande et cependant les tubuli de cette dernière sont çà et là farcis de cellules. De plus, dans aucun cas il n'y a de signe de réaction lymphoïde autour des parties malades.

On voit qu'il y avait également dans ce cas des altérations profondes des glandes annexes de l'épiderme. Elles sont à rapprocher de celles qui ont également été signalées dans les observations précédentes. Ces altérations nous semblent remarquablement fréquentes, nous croyons qu'il y a là un fait intéressant qui n'a peut-être pas assez retenu l'attention de ceux qui se sont occupés de la pathogénie de l'affection.

*
* * *

L'exposé de ces observations nous dispensera de longs développements sur l'anatomie pathologique et l'étude clinique des localisations extramammaires de la maladie de Paget.

On voit par les descriptions des auteurs qui les ont observées, qu'*histologiquement* l'aspect des lésions est le même au mamelon et dans les autres parties du corps. Nous avons pu examiner des coupes provenant de certains de ces cas et vraiment nous n'avons trouvé aucune différence avec celles que nous avons faites dans nos pièces personnelles de localisations mammaires.

Néanmoins, nous tenons à insister sur certaines particularités qui ont été signalées dans les pièces provenant des cas extramammaires. On trouve dans les textes de Wickham et

de M. Satani, que nous avons rapportés, des descriptions très précises de globes épidermiques indépendants de tout épithélioma et renfermant à leurs centres des cellules de Darier (Wickham) entourés de proliférations cancéreuses et renfermant à leur centre des débris de cellules polygonales cornées (M. Satani). Ils sont situés dans l'épiderme dit Wickham, M. Satani précise dans la partie profonde. Ils peuvent être entièrement conformés parfois, et présenter l'aspect qu'on leur connaît dans l'épithélium pavimenteux lobulé. Nous n'avons jamais rencontré ces formations dans nos préparations de localisations mammaires et nous ne les avons jamais vu signalées dans les comptes rendus des auteurs. Elles semblent bien spéciales aux localisations extramammaires.

Il serait sans doute bien difficile de se prononcer sur leur signification. Sont-ce des globes épidermiques comme on peut en observer dans toutes les lésions cutanées, cancéreuses ou autres ? Sont-ce au contraire des formations spéciales, dues à la nature même de la maladie de Paget ? Nous ne pouvons répondre à ces questions n'ayant pu les étudier personnellement. Mais, nous tenons à signaler ici que nous aurons l'occasion de parler dans le chapitre suivant de certains aspects que nous avons observés dans les canaux galactophores au-dessus de l'abouchement des glandes sébacées, et dans un autre chapitre (III^e partie chap. V), de ceux analogues que nous avons vus dans les canaux excréteurs des glandes sébacées de la vulve et du sillon balano-préputial, qui à la coupe ressemblent parfois à des globes cornés. Nous regrettons de n'avoir pu nous procurer des pièces comme celles de Wickham et de M. Satani, peut-être nous auraient-elles fourni des arguments pour la théorie pathogénique que nous allons exposer plus loin.

Nous regrettons d'autant plus de n'avoir pu observer personnellement une localisation extramammaire, que nous avons été frappé par une autre particularité des coupes des lésions sur laquelle nous avons déjà attiré l'attention tout à l'heure. Nous voulons parler des altérations des glandes sébacées. Beaucoup des observations que nous venons de reproduire les signalent. Elles sont donc fréquentes et elles semblent parti-

culièrement nettes, alors que les glandes sudoripares sont signalées comme normales. Nous avons vu que Wickham, Rolleston et Hunt, MM. Drake et Whitefield, M. Satani les signalent. Ce dernier même ayant rencontré deux îlots isolés de cellules de Darier dans la couche la plus profonde du chorion, au contact d'une racine de poil, considère ces points comme étant des glandes sébacées. Il avait d'ailleurs déjà signalé que les glandes sébacées présentaient les mêmes changements d'aspects que l'épiderme au niveau des lésions. MM. Drake et Whitefield ont noté qu'un follicule sébacé coupé obliquement montre un léger épaissement de son enveloppe fibreuse et une augmentation d'épaisseur de la gaine de la racine du poil, avec des cellules de Darier, au moins une par vacuole. M. Civatte signale que dans la portion encore épidermée des lésions de son malade quelques uns des follicules pilo-sébacés sont bourrés de cellules de Darier.

Cliniquement, les localisations extramammaires ont absolument le même aspect que les lésions mamelonnaires. Ceci nous dispensera de nous étendre plus longuement sur leur description. Il s'agit toujours, à la période d'état, d'une plaque ou d'un placard eczématoïde, rouge, squameux, suintant, sa surface d'un rouge plus ou moins sombre, est superficiellement ulcérée, avec çà et là de petits îlots plus clairs, blanchâtres même, d'épiderme hyperkératosique ou encore de petites croûtes brunâtres. L'aspect général est brillant et vernissé parfois, d'autres fois terne ou granuleux. La lésion est plus ou moins régulière, parfois circulaire ou ovalaire (sauf déformation régionale) d'autres fois irrégulière à contours géographiques ; son bord est toujours nettement limité, bien défini. Il est généralement surélevé, ayant parfois un aspect enroulé, d'autres fois paraissant saillant. Toute l'ulcération est entourée de ce liseré épidermique lisse et luisant que M. Civatte (93, p. 298) comparait à un liseré de cicatrisation

Mais, si la lésion se trouve dans une zone où la macération des muqueuses ou des téguments peut se produire elle est susceptible de prendre des aspects inconnus au sein du fait de la présence de fissures superficielles qui donnent un aspect de cortex cérébral (M. Satani), ou bien parce que certains points

sont érodés ou semés d'îlots blanchâtres d'épiderme conservé, mais altéré et délavé.

A la palpation, on trouve partout une induration parcheminée de consistance élastique. Mais la lésion n'adhère pas aux plans profonds.

La présence d'une adénopathie satellite n'est pas constante. Elle dépend du stade des lésions et de la présence ou de l'absence de fissures.

Ce tableau clinique peut se transformer du fait du développement au niveau de la plaque d'une ulcération à bords taillés, à fond tomenteux et sphacélé, qui indique la marche du processus néoplasique.

Les signes subjectifs accusés par les malades sont les mêmes que ceux déjà signalés pour la localisation mammaire : prurit, sensation de brûlure. Lorsque la lésion est située à la vulve la malade peut, comme celle de MM. Drake et Whitefield, présenter des douleurs au moment de la miction.

L'évolution des lésions est excessivement lente, elle se chiffre par années comme au sein. Mais le pronostic semble bien meilleur que dans ce dernier cas où la présence de la glande mammaire sous les lésions est un facteur de gravité.

Nous n'envisagerons pas ici le diagnostic des localisations extramammaires de la maladie de Paget. En effet, si elle est bien spéciale au sein et s'il est possible de l'affirmer cliniquement, il n'en est plus de même ailleurs. Pour éviter des redites inutiles, nous examinerons ce point après avoir étudié la maladie de Bowen et l'épithélioma pagetoïde qui sont susceptibles de présenter des aspects cliniques analogues.

CHAPITRE V

Théories pathogéniques.

La maladie de Paget, tout en étant une affection rare, a donné lieu à une éclosion extraordinairement abondante de publications. Dans la plupart de ces travaux les auteurs envisagent sa pathogénie. Et ceci depuis les premiers articles qui ont été publiés. Certaines de ces théories pathogéniques n'ont plus actuellement qu'un intérêt historique. Et s'il fallait résumer brièvement les opinions contemporaines, nous dirions qu'il ne reste maintenant en présence que deux hypothèses pour expliquer les lésions de la maladie de Paget : celle qui en fait une maladie autonome précancéreuse, celle qui en fait un cancer d'emblée.

Ces deux théories sont aussi vieilles que les premières descriptions de l'affection. L'une, en effet, a été exprimée dans le mémoire de J. Paget, l'autre a été exposée cinq ans après par Georges Thin (514). Mais, ainsi que nous l'avons dit ci-dessus, elles ne sont pas les seules qui aient été proposées. Nous avons déjà eu l'occasion d'en signaler plusieurs au chapitre 1^{er} (Historique). Nous nous contenterons donc de les énumérer ici sans trop insister.

Tout d'abord, il faut mentionner ceux qui ont refusé à l'affection toute autonomie et qui ont prétendu qu'il ne s'agissait

que d'un aspect particulier d'un autre état morbide. Cornil nous semble être le dernier auteur qui ait soutenu cette théorie (100). Pour lui l'eczéma du mamelon ne diffère nullement de l'eczéma en général. Lorsqu'un cancer du sein apparaît sous la lésion cutanée il s'agit d'une simple coïncidence entre l'eczéma du mamelon, affection rare, et le néoplasme de la glande mammaire, affection extrêmement fréquente. Cette opinion avait été celle de H. T. Butlin, en 1876, à la suite de ses premiers examens histologiques qui lui avaient montré des lésions d'eczéma chronique simple (80). Nous ne reviendrons pas sur ce point que nous avons déjà signalé au Chapitre II : Anatomie pathologique.

C'est aussi l'opinion que donne Kaposi dans son traité de Dermatologie (254). En France, P. Delbet, en 1898 (132) se demande s'il n'y a pas une simple coïncidence entre une lésion eczématiforme et un cancer glandulaire. En 1903, H. Morestin écrit : « Dans notre pensée, ou bien la maladie de Paget démembrée perdra son autonomie, ou bien ce terme restera attaché à une variété spéciale de dermatite du mamelon et de l'auréole et dans ce cas ne répondra plus en rien à la conception du chirurgien anglais qui avait décrit non une lésion définie, mais un fait clinique » (').

Actuellement, tous les auteurs semblent d'accord pour admettre que l'affection a bien une individualité clinique et anatomique. Si en 1913 encore, on trouve dans un traité classique quelques doutes émis à cet égard ils ne visent que quelques cas particuliers (Baumgartner 38, p.307). Nous noterons pourtant encore ici que récemment Arnd (11) tout en rapprochant la maladie de Paget de la maladie de Bowen ne croit pas qu'il existe de rapport entre la lésion mamelonnaire et le cancer sous-jacent.

En 1896, G. T. Jackson (237) ayant eu l'occasion d'examiner un cas qui fut traité par l'amputation du sein trouva dans

(') H. MORESTIN. Deux cancers distincts sur le même sein. Epithélioma du mamelon et épithélioma glandulaire de la mamelle. Névralgie intercostale. *Archives générales de Médecine*, 1903, II, p. 966, au bas.

la glande des lésions qu'il intitula mastite interstitielle chronique ou fibrome. A la suite de cette constatation, il admettait que les lésions de l'auréole étaient de nature purement inflammatoire, qu'elles avaient débuté par le derme et qu'elles étaient consécutives à la tumeur profonde.

Parmi les théories historiques il faut encore rappeler la théorie parasitaire. Elle a été proposée par Darier (111) qui l'a développée en particulier dans la thèse de Wickham et dans les différentes publications de cet auteur. L'aspect de certaines cellules dyskératosiques avait fait croire à Darier qu'il s'agissait de sporozoaires, de coccidies ou psorospermies. Cette erreur, qui avait reçu l'approbation de maîtres tels que Malassez, Ranvier et Balbiani, s'explique par l'insuffisance des notions qu'on possédait il y a 40 ans sur les modalités des dégénérescences cellulaires. Dès 1890, Borrel démontre (56) que les figures histologiques interprétées comme des parasites ne sont en réalité que des figures de dégénérescence cellulaire. Darier a formulé également l'hypothèse que les cellules dyskératosiques pourraient être des cellules parasitées, ce qui aurait permis de comprendre pourquoi certains éléments sont frappés individuellement à l'exclusion de leurs congénères.

Les discussions soulevées par cette hypothèse ont amené Darier à mieux étudier les cellules dyskératosiques et à publier les travaux fondamentaux qu'il nous a donnés depuis.

Signalons encore, à la suite de cette théorie parasitaire, que Fabry et Trautmann (168) ont noté dans les lésions la présence de levures qu'ils ont fait pousser en cultures pures sur les milieux ordinaires et qu'ils ont trouvées surtout abondantes dans les parties supérieures du derme. A la suite de cette constatation ils supposaient l'affection identique à la blastomycose.

Nous classerons parmi les théories pathogéniques qui n'ont plus qu'un intérêt historique celle qu'a proposée Vignolo-Lutati (530). Pour cet auteur la lésion cutanée est une dystrophie congénitale de l'épiderme due à des troubles nerveux provoqués par auto-intoxication. Partant de cette hypothèse il considère comme primaires les lésions des troncs nerveux

du plexus profond qu'il a décrites et que nous avons exposées au chapitre II, Anatomie pathologique § 3, et il admet que l'expansion de ces lésions est lente en raison de la chronicité de la maladie. Cette dystrophie congénitale de l'épiderme reste à l'état latent jusqu'au moment où, sous l'influence de causes particulièrement favorables tout à fait inconnues, elle fait son apparition. Toutes les lésions histopathologiques secondaires seraient consécutives aux altérations de l'épiderme.

Enfin, nous rangerons à la suite de ces théories historiques les idées exprimées par M. Sprenola (486). C'est peut-être préjuger de l'avenir, puisqu'elles ont été émises en 1923, mais nous ne voyons pas dans quel autre paragraphe de ce chapitre nous pourrions les ranger. Cet auteur, ayant rapporté deux observations auxquelles il avait accolé l'étiquette de maladie de Paget, que nous leur refuserions sans hésiter pour notre part, estime que l'affection peut être considérée comme un syndrome rassemblant des formes très diverses. Dans le premier cas, il ne note aucune différence macro et microscopique avec l'adénocarcinome, mais une tendance à l'eczéma et à la nécrose ; la bénignité du processus lui paraît due au développement du stroma qui l'emporte sur le parenchyme, et à des processus de nécrobiose de celui-ci qui arrêtent le développement local et neutralisent les effets généraux du blastome. La nécrose caséuse peut désagréger et détruire le parenchyme du néoplasme. Le second cas était au contraire sous l'action du treponème : il s'agissait d'une mastite gommeuse ou scléro-gommeuse avec eczéma secondaire d'importance variable ; il guérit par la cure iodo-mercurielle. Ce second cas justifié, à notre avis, l'exposé des idées de celui qui le rapporte parmi les théories historiques, puisqu'il nous ramène à la communication de Snow (483) en 1882.

Théorie de la maladie autonome précancéreuse.

C'est la théorie classique des auteurs français qui l'ont fait admettre également à de nombreux auteurs étrangers, ainsi qu'on peut s'en rendre compte en feuilletant les deux volumes du dernier Congrès International du Cancer de la Peau tenu à Barcelone (1929).

Elle peut revendiquer le parrainage de J. Paget lui-même : si dans son mémoire il est resté dans une réserve prudente sur la nature de l'affection nouvelle qu'il isolait, il la distinguait tout de même de l'eczéma et du psoriasis et également du cancer, qui ne se développait que secondairement.

Butlin (81) tout en affirmant la relation réelle qu'il constatait entre la lésion superficielle et le cancer et l'origine épithéliale de la néoplasie n'est pas très explicite sur la nature même de la maladie.

En 1881, Munro (380) en fait une affection spéciale, fort rebelle, causant des irritations répétées chez des personnes prédisposées, et déterminant finalement l'apparition d'un cancer au *locus minor resistentiæ*. Dans leur mémoire Duhring et Wile (152) affirment également la notion de l'affection spéciale, *sui generis*. Se rapprochant de Butlin, ils placent dans l'épiderme le début de l'affection.

En Amérique, Fordyce commentant une présentation de A. R. Robinson (429) déclare que la maladie de Paget n'est pas un processus épithéliomateux, mais qu'il y a simplement absence de kératinisation et ultérieurement production d'une tumeur maligne dans les conduits galactophores.

En Allemagne, Unna écrit qu'il s'agit d'une altération spéciale des cellules épidermiques, qui n'est ni le fait d'un eczéma ni le fait d'un cancer, mais qui prépare le terrain pour celui-ci.

C'est surtout Darier qui défend et propage la théorie de la maladie autonome précancéreuse. En 1900, il écrit (49, T. 3, p. 635) : « Si l'on répugne à admettre qu'un épithéliome puisse pendant dix ou vingt ans se montrer aussi lent, aussi bénin, aussi peu destructeur et peu envahissant, on pourra considérer la lésion de surface comme une maladie précancéreuse. » Il affirme ensuite qu'il s'agit d'une dégénérescence dyskératosique de l'épiderme, très voisine de l'épithéliomatisation, et donnant lieu tôt ou tard à une prolifération épithéliomateuse véritable

Dans de nombreuses publications ultérieures il étend et précise la notion d'affection dyskératosique précancéreuse.

Pour lui, le processus dyskératosique constitue la lésion caractéristique et prédominante de l'affection, elle se constate dans les différentes couches des cellules de l'épiderme, de la basale à la couche cornée inclusivement et n'atteint que quelques unes des cellules de ces couches. Elle caractérise ou traduit une viciation de l'évolution normale des cellules de l'épiderme. Les cellules en dyskératose sont atteintes de desmolyse, ce qui produit la ségrégation. On voit en bordure des lésions apparaître des cellules kératosiques en dehors de la zone généralement fort nette qui a marqué pour un temps la limite du mal, et le processus s'installe et s'accroît. Darier avoue que nous ne comprenons pas encore du tout comment et pourquoi la maladie de Paget comme les autres maladies du groupe, qui sont caractérisées par une évolution viciée de certaines cellules, s'étendent et se propagent. Toute dyskératose n'est pas nécessairement précancéreuse, néanmoins, dans le groupe des quatre affections, la maladie de Paget et la maladie de Bowen se révèlent comme étant nettement des affections précancéreuses.

De la comparaison des dyskératoses entre elles et avec les malformations de l'ordre des nævi, Darier conclut que les maladies précancéreuses du groupe sont des malformations, des dysembryomes, qui apparaissent tardivement (Voir pour plus de détails I^e Partie, Chapitre III : Le cancer des dyskératoses)

Il conclut ainsi l'exposé de ces idées (119, p. 186 et 187) : Les « altérations cellulaires (de la maladie de Paget et de la maladie de Bowen) sont si voisines de celles qu'on rencontre dans les nævi cellulaires et dans les nævocarcinomes (ségrégation) qu'on doit conclure qu'elles sont de même nature.

« Les maladies de Paget et de Bowen peuvent donc être considérées comme des maladies næviques, des dysembryomes progressifs, apparaissant tardivement.

« Les trois cancers, celui de Paget, celui de Bowen et les nævocarcinomes ont non seulement une structure très analogue et un mode de développement à peu près pareil, mais encore une évolution clinique presque identique.

« Ces trois tumeurs malignes constituent donc un groupe naturel de cancers de la peau, bien distinct des autres épithéliomes cutanés, et dans ce groupe l'origine dysembryonnaire du cancer est évidente. »

Kreibich (275) poussant à l'extrême cette théorie considère l'auréole autour du mamelon comme un nævus pigmentaire dans le plus large sens du mot et explique ainsi l'origine nævique de la maladie de Paget. Déjà en 1911, examinant les coupes provenant d'un cas qu'il avait fait opérer il y avait coloré des grains lipoides de telle sorte qu'il concluait que les cellules matricielles des éléments caractéristiques de la maladie de Paget sont des mélanoblastes, ayant subi une anaplasie telle que les lipoides n'arrivaient pas à former du pigment. C'est ce qui explique l'évolution maligne de cette lésion. La maladie de Paget, mélanoblastome superficiel, est au mélanoblastome profond (mélanosarcome des auteurs) ce que le cancer superficiel de la peau est au cancer profond (275).

D'ailleurs, déjà en 1906, M. Audry (22) à propos d'un cas auquel nous avons fait allusion aux chapitre II et III estimait « que l'appareil épithélial de la glande mammaire doit être considéré comme un simple nævus, comme un nævocarcinome histologique au sens de Unna » mais, ainsi que nous le verrons au paragraphe suivant, il admettait la théorie du cancer d'emblée.

Nous rappellerons ici l'observation de maladie de Paget

extramammaire de Hartzell (214) qui siégeait sur l'avant-bras avec un véritable nævo-cancer, les deux affections provenant d'un nævus faiblement pigmenté devenu ulcéreux à la suite d'un traumatisme. Enfin, signalons que dans un autre cas extramammaire, MM. Drake et Whitfield (141) déclarent avoir relevé des ressemblances entre les cellules de Darier et les cellules næviques, mais eux aussi placent la maladie de Paget parmi les tumeurs malignes à évolution lente.

Pour tous les auteurs qui adoptent la théorie de l'affection dyskératosique précancéreuse, les cellules de Darier sont à l'origine du cancer sous jacent. Ce sont elles qui le déterminent en pénétrant dans le derme, elles « s'égouttent » dans celui-ci, suivant l'expression de M. Civatte (93).

Notons pourtant que C. Fox et MacLeod (179) pensent que le cancer consécutif provient non des cellules épidermiques dégénérées elles-mêmes, c'est-à-dire des cellules de Darier, mais des cellules non dégénérées qui sont revenues à l'état indifférent et ont acquis une capacité de prolifération anormale. Tout récemment, M. Charteris (89) a insisté sur les rapports de la maladie de Paget avec l'épithélioma intracanaliculaire, il les a étudiés dans trois cas. Dans deux d'entre eux, le stade cancéreux succédait directement à ces végétations papillaires intracanaliculaires, celles-ci semblant surtout aptes à cette évolution lorsqu'elles sont filiformes et pauvres en stroma. Pour lui, l'hyperplasie épithéliale des acini et des galactophores aboutit à la formation de végétations papillaires intracanaliculaires à stroma plus ou moins abondant. Puis apparaissent des modifications des cellules elles-mêmes, et, par étapes progressives, les cavités se trouvent remplies de cellules en tous points semblables aux cellules cancéreuses (stade de l'épithélioma intra-canaliculaire de Muyre). Enfin, après rupture des parois de ses cavités, la tumeur maligne se trouve constituée.

Signalons encore pour terminer que pour Bowlby (65), il existe la même relation entre l'ulcération de Paget et le cancer secondaire qu'entre un vieil ulcère et le cancer consécutif.

Théorie de l'affection cancéreuse.

Elle a été exprimée pour la première fois par G. Thin (513, et 514). Pour lui les lésions débuteraient dans les canaux galactophores, par un développement anormal de leur épithélium et se propageraient de leurs orifices extérieurs dans la zone papillaire environnante. Cette *dermatite papillaire maligne* (malignant papillary dermatitis) ainsi qu'il la nomme, se développerait sous l'influence de l'irritation causée par une matière possédant des propriétés corrosives, qui s'échappe de l'orifice des canaux : la maladie ne serait en réalité qu'un cancer canaliculaire, mais un cancer qui a débuté depuis longtemps dans les canaux galactophores avant d'avoir produit des indurations suffisantes pour attirer l'attention sur son existence.

Dès 1877, Butlin étudiant l'anatomie pathologique de l'affection (81) avait déjà remarqué que l'épiderme épaissi et proliféré avait des caractères d'épithélioma. Il a sans doute eu le premier l'idée de quelque affection épithéliomateuse, au début même des lésions, sans se prononcer cependant.

Busch croit que le cancer épithélial débute dans beaucoup de cas par une simple prolifération superficielle de l'épiderme au point où il va se développer. Cette prolifération épithéliale se produisant au mamelon, pourrait déterminer une rétention des sécrétions glandulaires, et conduire ainsi au cancer.

Ainsi, avec Thin nous voyons le cancer né en profondeur, gagner la peau, tandis qu'avec Busch il naît sous l'épiderme et gagne en profondeur. Toutes les théories cancéreuses qui seront émises à la suite de ces auteurs invoqueront l'un ou l'autre de ces mécanismes.

Dans le traité de Jamieson (246) l'affection est classée et décrite comme une forme d'épithélioma, l'auteur n'en parle même

que comme en passant, dans le chapitre général des tumeurs malignes de la peau.

En France, depuis les premières analyses des travaux anglais parus sous la signature de Brocq en 1883 et 1884 jusqu'à 1900 à peu près, les auteurs semblent adopter cette manière de voir. Ainsi à la suite de la communication de Hallopeau en 1889, Vidal exprime l'idée qu'il s'agit d'une forme spéciale de l'épithélioma superficiel. Il indique même qu'il a vu avec Besnier un malade qui portait 67 plaques d'épithéliomas sur le corps, les unes étant superficielles, d'autres ayant creusé jusqu'à l'aponévrose. Les plus superficielles rappelaient la variété d'épithélioma dont se rapproche la maladie de Paget. Quinquaud se range à cette idée. Dans sa communication Hallopeau disait qu'il « faut à priori, chercher la cause des caractères spéciaux de cette maladie dans les organes spéciaux qui appartiennent aux parties où elle siège, c'est-à-dire dans les conduits galactophores. Il s'y développe un épithéliome qui, en raison de cette localisation, présente des caractères particuliers et entraîne le développement d'une dermite à caractères également propres et distincts de l'eczéma » (206 p. 217).

Dans leur traduction de la 3^e édition allemande du traité de Dermatologie de Kaposi, Besnier et Doyon donnent comme titre à l'appendice qu'ils ont rédigé pour compléter le texte allemand : « Epithéliomatose eczématoïde de la mamelle » (48).

En 1906, M. Audry (22) se rallie à la théorie cancéreuse et écrit : « La maladie est réellement une épithéliomatose acantholytique débutant dans le mamelon ; cliniquement le cancer ainsi réalisé au bout d'un temps plus ou moins long, gagne la glande mammaire par l'intermédiaire des galactophores ». Gaucher (188) estime que l'affection est un épithélioma en expectative.

En Angleterre, cette théorie est acceptée par Hume (234) qui dit que les lésions cutanées sont bien certainement de nature épithéliomateuse dès leur début et s'étendent de l'épiderme aux glandes par les conduits glandulaires et plus récemment par L. Cheattle (92) pour qui l'épithélioma parti de la surface du mamelon, s'étend en profondeur dans les canaux galactophores. Cet envahissement se fait, non d'une façon con-

tinue, mais de place en place, en respectant des portions saines. A l'extrémité du canal envahi, le lobule glandulaire lui-même est détruit électivement par la néoplasie. C'est donc exclusivement par la voie canaliculaire qu'elle s'étend, les voies lymphatiques ne jouant aucun rôle dans cette dissémination. MM. Drake et Whitfield (141) estiment également qu'on doit placer la maladie dans les tumeurs malignes à évolution lente.

En Allemagne, Krogus (279) admet qu'il s'agit d'une forme d'épithélioma cutané dont l'aspect particulier est dû aux caractères spéciaux du terrain sur lequel il se développe. C'est aussi l'opinion de Tschlenoff (523) qui range l'affection dans le groupe des affections cancéreuses de la peau, des cancers superficiels de cet organe dont elle représente une variété indépendante. Von Winiwarter (546) admet qu'il s'agit d'emblée d'un cancer épidermique mais de forme très particulière, voisine de *l'ulcus rodens*. Ribbert (424) cite encore parmi ceux qui défendent la théorie cancéreuse : Matzenauer, Unna, Torok, Erhardt, Zieler, Fabry. Plus récemment, Mestchanski (366) écrit que la maladie de Paget est un cancer au début dont le point de départ est soit dans l'épiderme, soit dans la glande.

En Italie, Volterrani (532) dit également qu'il s'agit d'une forme d'épithélioma cutané qui doit ses caractères spéciaux à la structure particulière de la région dans laquelle elle se développe.

M. J. A. Ambrosoli (7) croit que tout en ne rentrant pas dans le cadre d'aucune des formes d'épithélioma ordinaire de la peau, la maladie de Paget doit être considérée comme une forme blastomateuse épithéliale très superficielle avec tendance à l'élimination vers l'extérieur et maintient pendant longtemps des rapports presque normaux avec le tissu dermique sous-jacent. Mais, c'est un épithélioma vrai, et non une maladie précancéreuse.

Nous avons vu au paragraphe précédent qu'à partir de 1900, sous l'influence des idées de Darier, la théorie cancéreuse fut petit à petit abandonnée pour la théorie de l'affection autonome précancéreuse, au moins en France et dans les pays subissant l'influence scientifique française. Pourtant,

dans ces dernières années, dans notre pays même, la théorie cancéreuse trouve de nouveaux défenseurs : Ainsi MM. L. Borry (58), G. Barbier (31) G. Milian (368 et 195 p. 1247 et 1248), MM. Gosset, Wallon et Bertrand (195) tout en restant dans une réserve prudente considèrent néanmoins l'affection comme étant de nature maligne.

Théorie du cancer épidermotrope.

C'est en 1904 que Jacobæus (239) a émis l'opinion que la maladie de Paget était dès le début, un cancer partant de l'épithélium cylindrique des canaux galactophores et que les cellules de Paget n'étaient que des cellules glandulaires cancéreuses émigrées. Il apportait à l'appui de cette théorie des arguments d'ordre anatomo-pathologique tirés de l'existence d'aspects histologiques analogues à ceux fournis par la maladie de Paget lorsqu'un cancer banal d'origine glandulaire ulcère la peau.

L'année suivante, cette opinion est défendue par Schambacher (448) puis en 1907 par Kyrle (284) qui intitule son article : tumeur glandulaire de la mamelle sous l'aspect clinique de la maladie de Paget.

En 1910, E. Jonas (248), reprenant ces idées de Jacobæus, de Ribbert (422 et 423), de Schambacher et de Rodman écrit que les modifications épidermiques qui caractérisent l'affection ne sont pas primitives, mais consécutives à une transformation cancéreuse des cellules glandulaires sous-jacentes au mamelon. Ces cellules néoformées évoluent ensuite vers la superficie et entraînent les modifications eczématiformes de la région. Si l'affection est la plupart du temps de longue durée et ne présente pas trace de malignité pendant longtemps, cela tient vraisemblablement à la torpidité relative du cancer sous jacent ou à la grande résistance des tissus superficiels à l'envahissement.

Mais c'est surtout en 1911 que cette théorie est développée avec ampleur dans l'ouvrage de Ribbert (424) : *Karzinom des Menschen*, qui accepte l'opinion de Jacobæus et qui même dénie toute autonomie à la maladie de Paget. Pour lui elle n'est en réalité que le reflet superficiel d'un cancer profond. Ce néoplasme du sein se propage à l'épiderme du mamelon par les canaux galactophores. Il donne sur la peau une lésion qui n'a rien de spécial puisqu'on peut voir des images histologiques analogues à celles qu'elle offre lorsqu'un cancer profond envahit la peau, même en dehors du mamelon. Et il rappelle les constatations faites par Borst (57) dans l'épiderme entourant un cancer de la lèvre et par Colmer dans un cancer adénogène du sein chez l'homme.

En 1919, M. S. Handley (208) à propos de deux cas personnels confirme la même théorie, qu'il avait d'ailleurs déjà émise antérieurement. Pour lui le cancer se développe dans les canalicules galactophores sans produire une tumeur palpable, les cellules néoplasiques infiltrant largement les lymphatiques pericanaliculaires, remontant jusqu'au réseau sous-aréolaire et amenant leur obstruction. Les lymphatiques du derme peuvent être eux-mêmes obturés. Ce blocage de la circulation lymphatique du derme amène des phénomènes de dénutrition du côté de la peau : destruction et dégénérescence des couches superficielles de l'épiderme, prolifération des couches profondes, le derme est infiltré d'un œdème dur, les lymphatiques, infiltrés et obstrués par la néoplasie, subissent le processus de sclérose perilymphatique ordinaire. Dans les cas rares où la maladie de Paget a duré des années sans l'apparition de cancer, il est probable pour lui, qu'un squirre atrophique avait précédé l'apparition de l'eczéma.

En 1923, M. Aschoff dans son traité d'Anatomie pathologique (17) déclare accepter les idées pathogéniques de Jacobæus, M. O. Gans dans le sein (184) comptent parmi leurs défenseurs, en plus des auteurs que nous avons déjà nommés : MM. Hirschel (224), Dietrich (136), M. B. Schmidt (449).

En 1924, MM. Pautrier, Lévy et Salmon (399) à propos d'une observation qu'ils publient se rallient également à la théorie du cancer épidermotrope.

En 1925, MM. Arzt et Kren (15) admettent que dans la plupart des cas, les cellules de Darier sont des cellules cancéreuses d'origine glandulaire ou canaliculaire, pénétrant dans la peau par un processus métastatique spécial. Mais, ils admettent également que dans les autres cas elles peuvent dériver des cellules épidermiques. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point tout à l'heure.

C'est en 1925 que la théorie du cancer épidermotrope est vulgarisée en France par les publications de MM. P. Masson (352) Pautrier et Lévy et Diss (400 à 402, 404), Hickel (222). La question fait l'objet de nombreuses discussions aux sociétés de Dermatologie de Strasbourg et de Paris, on en trouvera les échos dans les *Bulletins de la Société française de Dermatologie* des années 1925 et 1926.

En 1927, M. G. Barbier (30) ainsi que nous l'avons vu précédemment (voir Chapitre III : Etude clinique, Symptomatologie, période de début) admet cette théorie pour expliquer un cas qu'il a observé.

Enfin, l'année dernière M. Frankenthal (180) s'en déclare également partisan et M. Ch. Simard, élève de M. P. Masson croit pouvoir décrire (479) dans des mamelons normaux de seins cancéreux des aspects histologiques rappelant ceux de la maladie de Paget.

MM. P. Masson et Pautrier étant actuellement les défenseurs les plus autorisés de la théorie nous allons l'exposer d'après leurs publications.

Pour eux : « Le Paget bien caractérisé cliniquement est un épithélioma originaire des premiers canaux galactophores au voisinage de leur orifice, longtemps strictement épidermotrope et tardivement propagé au tissu conjonctif. En toute sa période d'invasion épidermique, ce n'est ni une dyskératose, ni une lésion précancéreuse, mais un cancer. » (M. P. Masson, 352).

Quant aux maladies de Paget à siège différent, ce seraient des épithéliomas également épidermotropes, dont la provenance doit être précisée par une nouvelle enquête.

Les cellules de Darier se comportent comme des cellules néoplasiques, fertiles et envahissantes. MM. Pautrier, G.

Lévy et Diss interprètent (400) certains de leurs aspects comme le résultat de leur pénétration dans une cellule malpighienne. Ils publient même une microphotographie d'un de ces aspects dans lequel la cellule malpighienne a encore ses filaments d'union. Les cellules cancéreuses dans leur migration intra-épidermique détruisent les cellules malpighiennes qui se trouvent sur leur chemin. Celles qui sont jeunes migrent et détruisent, mais arrivées au terme de leur carrière elles vieillissent comme toute autre cellule normale ou pathologique et elles sont alors éliminées comme de simples corps étrangers. Les deux notions « migration destructrice » et « ascension passive » ne se contredisent pas mais se complètent et rendent compte des phénomènes observés. Certaines figures qu'on croirait pouvoir interpréter comme formation de « cellules à manteaux » sont donc dues en réalité à la pénétration active d'une cellule cancéreuse dans une cellule malpighienne. Cette dernière fournit alors, en effet, un manteau à la cellule cancéreuse et ce manteau peut se kératiniser ; ce sont donc des cellules à manteau bien particulières, à la formation desquelles concourent une cellule normale et une cellule cancéreuse.

Ces Auteurs arrivent ainsi à concevoir que les lésions épidermiques de la maladie de Paget sont constituées essentiellement par l'invasion de cellules spéciales qui se comportent comme des cellules néoplasiques fertiles et accessoirement par la formation de cellules kératinisées, dyskératosiques, phénomène banal ne traduisant qu'un état de souffrance de l'épiderme. Ils ne nient pas en effet, qu'un petit nombre de « corps ronds », donc un petit nombre de cellules anormalement et isolément kératinisées, ne puissent se trouver dans les lésions de la maladie de Paget. Mais, du fait que leur présence y est assez rare, parfois accidentelle et qu'elles peuvent manquer, ils concluent que les autres éléments cellulaires anormaux représentent la lésion cellulaire constante et caractéristique de l'affection. La formation de corps ronds ou cellules dyskératosiques ne leur paraît pas pouvoir être considérée comme une lésion « caractéristique et prédominante ». Ils n'y voient qu'un phénomène accessoire, traduisant la souffrance.

france des cellules malpighiennes et qui n'est qu'un phénomène banal qui se rencontre dans un bon nombre de lésions épithéliales de tout ordre et de toute nature. En somme, pour eux, les cellules anormales observées dans les lésions épidermiques sont de deux sortes : les plus nombreuses sont des cellules cancéreuses émigrées, les autres en petit nombre sont des cellules dyskératosiques analogues à celles qu'on peut observer dans n'importe quelle autre lésion cutanée. Ils désignent les premières sous le nom de cellules de Paget.

Ils objectent à la théorie classique de la maladie autonome pré-cancéreuse que, si leurs cellules de Paget n'étaient que des cellules malpighiennes dyskératosiques, on devrait pouvoir suivre, en étudiant de nombreuses coupes, la filiation de l'un à l'autre type, trouver des formes de passage, des aspects intermédiaires. Or, jamais on ne trouve de formes de transition entre les deux sortes d'éléments, et inversement, toujours on voit côte à côte les cellules malpighiennes et les cellules de Paget si totalement différentes.

Ils lui objectent encore que l'examen des lésions histologiques du mamelon, alors que le cancer mammaire est constitué, les révèle strictement identiques à ce qu'elles étaient au stade dit précancéreux et qu'aucun élément nouveau ne s'y est surajouté. Ils ne peuvent dès lors concevoir que la même cellule qui était tout à l'heure simplement dyskératosique soit devenue cancéreuse, puisqu'elle a infecté la glande, sans changer le moins du monde d'aspect, ni de structure (400).

Pour que leur théorie se tienne il fallait démontrer la mobilité des cellules qu'ils appellent de Paget. Ils admettent que leur déplacement ne peut se faire que par des mouvements amœboïdes, comparables à ceux des leucocytes et ils disent avoir constaté dans les lésions, en plus des cellules sphériques qui sont les plus nombreuses, des cellules à cytoplasme plus ou moins lobé comparable à celui des leucocytes en mouvement (352).

Le cancer de la maladie de Paget est donc un épithélioma à ascenseur. Il fonctionne dans le sens de la montée. L'ensemencement se fait de la profondeur vers la surface, même lorsqu'on constate un cancer des canaux galactophores qui

semble naître de l'ulcération cutanée. Ils ont étudié un cas pour lequel cette conclusion leur semble s'imposer du fait de la disposition des cellules épithéliomateuses autour de cavités de sécrétion, de la constatation de « Kittleisten » ⁽¹⁾ sur leurs bords qui signent l'origine glandulaire du néoplasme.

Ils tiennent comme un argument clinique en faveur de l'existence d'un néoplasme latent le fait que, dans certains cas, un léger écoulement sanguinolent précède la lésion eczématiforme épidermique, ou accompagne son début.

Ils estiment que lorsqu'une lésion cutanée est signalée dans une observation sans cancer sous-jacent malgré l'examen des pièces opératoires, c'est que cet examen a été insuffisant. Dans les cas extra-mammaires il doit également exister un cancer profond.

Mais alors, en poussant cette théorie jusqu'au bout on est amené à admettre que les lésions histologiques de la maladie de Paget du mamelon n'ont rien de spécifique et ne diffèrent en aucune façon de certains envahissements de la peau par des cancers mammaires. C'est la conclusion à laquelle arrive un élève de M. P. Masson, M. Ch. Simard (479). De l'étude histologique de quatre cas de maladie de Paget du mamelon et de six cas d'invasion de la peau par des épithéliomas mammaires et d'une expérimentation chez la souris il conclut qu'histologiquement, les images de la maladie de Paget clinique et de l'envahissement de l'épiderme par épithéliomas sont exactement superposables, il en résulte que la maladie de Paget clinique est un cancer mammaire envahissant l'épiderme. A cause de son invasion élective et longtemps exclusive des canaux galactophores et de l'épiderme, l'épithélioma de la maladie de Paget est un cancer epidermotrope.

(1) On désigne sous le nom de « kittleisten » ou sous celui de « bandelette obturante » l'exoplasme différencié ou substance cimentante qui encadre la surface libre de certaines cellules glandulaires et uniquement des cellules glandulaires. Cette bandelette est mise en évidence par la coloration à l'hématoxyline ferrique et se traduit alors, selon l'incidence de la coupe, sous forme de bandelette ou plus souvent de grains opaques et à contours très nettement limités sur le bord des cellules.

Il estime qu'il n'existe pas de différence cytologique entre la cellule de Paget de MM. Masson et Pautrier et la cellule cancéreuse isolée intra-épidermique. Pour lui, comme pour les auteurs précédents, les cellules anormales observées dans les lésions mamelonnaires sont pseudo-dyskératosiques. Or, des cellules analogues ont été réalisées expérimentalement chez la souris par invasion expérimentale de l'épiderme à la suite d'un cancer mammaire greffé.

M. Ch. Simard décrit et figure des lésions épidermiques de seins cancéreux sous le nom « d'histopaget » ou de zone « pagétisée ».

Ainsi, la théorie de Jacobæus poussée à l'extrême aboutit à la négation de l'individualité clinique et anatomique de la maladie de Paget et aussi, il faut bien le dire à une série de néologismes qui ne simplifient ni l'exposé des faits ou des théories, ni leur compréhension.

Nous résumerons donc ce qui précède en disant qu'actuellement ceux qui défendent la théorie du cancer épidermotrope, sans nier la possibilité de l'existence de cellules vraiment dyskératosiques dans les lésions, estiment que le plus grand nombre des cellules anormales qu'on y observe se différencient suffisamment des vraies cellules dyskératosiques par leur aspect, pour qu'on les en sépare en les désignant sous le nom de cellules de Paget. Ce sont des cellules émigrées dans l'épiderme. Elles viennent d'un cancer sous-jacent et sont des cellules cancéreuses se déplaçant par mouvements amœboïdes. Elles ne sont pas spéciales à la maladie de Paget, on peut les rencontrer dans des téguments en apparence normaux recouvrant un cancer profond, elles y réalisent des aspects histologiques spéciaux rappelant la maladie de Paget qu'ils désignent sous le nom d'*histopaget*.

Théorie mixte de Arzt et Kren.

En 1925, MM. Arzt et Kren ont publié dans les *Archiv für Dermatologie* (15) un très important mémoire dans lequel ils cherchent à concilier les deux théories pathogéniques en présence : celle de la maladie autonome précancéreuse et celle du cancer épidermotrope. Leur travail reposait sur les constatations anatomiques qu'ils avaient faites dans dix-sept cas, seize classiques siégeant au sein, un extra-mammaire siégeant sur la grande lèvre. D'après les résultats de leurs examens histologiques ils classent leurs observations en trois groupes.

A) Le premier, le plus important comprend dix cas dans lesquels ils ont constaté l'existence d'une tumeur profonde. Ils admettent l'origine métastatique des lésions cutanées pour les cas de ce groupe. L'origine glandulaire de tous ces cas est signée même au niveau des lymphatiques envahis ; il est impossible de les faire dériver de l'épiderme. Si l'on admettait pour eux le début du cancer dans l'épiderme et l'envahissement secondaire de la glande, le cancer profond devrait alors présenter la structure d'un cancer épidermique et non d'un cancer glandulaire. Ou alors il faudrait admettre la production simultanée d'un cancer épidermique et d'un cancer glandulaire tout à fait indépendants l'un de l'autre.

B) Le second groupe ne comprend que deux cas, mais pour eux encore ils admettent l'origine métastatique. La tumeur profonde n'avait pu être constatée à cause de l'exiguïté du prélèvement, mais la constatation de lymphangites cancéreuses à structure glandulaire leur semble suffisante pour affirmer l'origine métastatique.

C) Le dernier groupe renferme cinq cas, dont quatre localisations mammaires et une extramammaire (grande lèvre)

comme dans aucun de ces cas ils n'avaient trouvé de cancer glandulaire ils estiment qu'il s'agissait alors de maladies de Paget précancéreuses.

Quant aux cellules de Darier ils pensent que dans la plupart des cas ce sont des cellules cancéreuses d'origine glandulaire ou canaliculaire, pénétrant dans la peau par un processus métastatique spécial. Dans le troisième groupe, celui pour lequel ils admettent la théorie de l'affection précancéreuse, il s'agirait de cellules cancéreuses dérivées de cellules épidermiques.

Cette théorie mixte avait d'ailleurs déjà été exprimée par d'autres auteurs. C'est ainsi qu'en 1921, M. A. R. Kilgore écrivait (262) que sur les quatre cas qu'il rapportait, trois lui semblaient établir que l'affection est habituellement primitive par rapport au cancer du sein qui a été constamment trouvé associé à elle. Dans un de ces cas, aucune modification quelconque n'était encore survenue dans la glande et, dans les deux autres cas, des lésions précoces de cancer canaliculaire étaient déjà apparues au moment où l'on procéda à l'ablation du sein. Dans un quatrième cas au contraire il lui semblait bien que la maladie ait été secondaire à un cancer préexistant de la glande mammaire. Pour lui donc elle peut être primitive ou secondaire suivant les cas.

M. Muir, admet également (379) cette hypothèse. Pour lui les lésions résultent de l'invasion de l'épiderme par les cellules cancéreuses de type glandulaire qui viennent de l'extrémité des canaux galactophores atteints de néoplasme. Celui-ci peut être considéré comme un carcinome intracaniculaire, peu extensif, ayant un faible degré de malignité. Mais, le début par l'épiderme peut également se voir. L'affection peut commencer en plusieurs endroits à la fois.

M. Steilmann (488) pense que l'affection peut se développer à partir des cellules de l'épiderme ou des tubes galactophores ; il est moins probable pour lui qu'elle prenne son origine dans les parties plus profondes de la glande mammaire. La propagation de ce cancer à l'épiderme est tout à fait caractéristique. Il est constitué par des cellules de Darier dont l'origine ne lui paraît pas nettement établie. On peut rencontrer, sur d'autres

parties du corps, des cancers présentant le même aspect microscopique, où l'épiderme seul est le lieu d'origine de ces tumeurs, qu'il considère comme des cancers intraépidermoïdes primitifs. Mais il admet qu'un cancer puisse produire des métastases dans la peau et se propager dans celle-ci avec apparition de cellules de Darier, il les considère comme des cancers intraépidermoïdes secondaires.

Théorie de la cancérisation cellulaire,

Certains auteurs ont voulu appliquer à l'interprétation des lésions observées dans la maladie de Paget la conception de Borrel de la cancérisation d'abord cellulaire puis secondairement tissulaire.

Ainsi M. Cailliau, commentant une communication de M. Civatte (93, p. 313 et 314) estime que les cellules de Darier offrent toutes les apparences morphologiques de cellules cancéreuses essentiellement différentes des cellules dyskératosiques des dyskératoses folliculaires végétantes. Il leur assigne un caractère néoplasique malin d'emblée, donnant comme argument qu'on ne rencontre jamais dans l'organisme aucun type cellulaire auquel on puisse les assimiler et qu'à ce point de vue elles ne sont pas comparables aux cellules des autres états précancéreux, des états leucoplasiques par exemple.

Pour lui la maladie de Paget parcourt deux cycles dans son évolution :

1° Un stade de cancérisation *cellulaire*, stade où la cellule atypique, cancérisée, reste stérile, quiescente.

2° Un stade de cancérisation *tissulaire* que caractérise le jeu des mitoses, entraînant la prolifération envahissante du carcinome.

Ces deux étapes ne sont pas fatales ; la seconde peut manquer ; elle peut aussi ne se déclancher qu'après une phase de

latence plus ou moins longue, et ainsi envisagée la maladie de Paget apparaît non plus comme une affection précancéreuse, mais comme une lésion cancéreuse d'emblée.

Karg (255) admettait déjà que les cellules de Darier sont d'emblée cancéreuse et que leur existence marquait le premier stade d'une prolifération cancéreuse de l'épiderme.

*
* *

Nous résumerons cet exposé en disant qu'actuellement il n'y a plus que deux théories pathogéniques en présence : celle de la dyskératose précancéreuse et celle du cancer d'emblée.

La première admet que les cellules anormales observées dans les lésions sont d'origine malpighienne. Les altérations qu'elles présentent en font des cellules dyskératosiques. Un cancer peut se greffer secondairement sur cet état précancéreux qui doit être rapproché des nævi. Comme eux il est une dysembryoplasie.

La seconde fait de la maladie de Paget un cancer d'emblée, mais elle présente des variantes suivant ceux qui la défendent. Certains en font un cancer épidermique qui gagne ensuite en profondeur la glande mammaire. Cancer tissulaire d'emblée ou cancer cellulaire d'abord. Parmi les protagonistes de cette opinion quelques uns admettent que cet épithélioma est proche des nævi.

D'autres au contraire estiment que le cancer est d'abord profond et qu'il se propage ensuite à l'épiderme soit par continuité, soit par ascension de cellules isolées. Pour ces derniers toutes les cellules que nous appelons de Darier ne sont pas dyskératosiques, la plupart sont des cellules cancéreuses venues de la profondeur dans l'épiderme : ils les appellent cellules de Paget.

CHAPITRE VI

Recherches personnelles et examen critique des théories pathogéniques.

C'est sans idée préconçue que nous avons abordé l'étude des dyskératinisations dites préépithéliomateuses en général et de la maladie de Paget en particulier. Les publications dans lesquelles nous avons rapporté les premiers cas que nous avons observés (348 à 351) portent la marque de nos hésitations quant à leur interprétation. Il ne nous semblait pas possible à ce moment de conclure en faveur de l'une ou de l'autre des théories pathogéniques proposées par les auteurs.

Mais, depuis cette époque, nous avons réuni une série de faits qui ne nous permettent plus d'hésitation. Nous ne pouvons accepter ni l'hypothèse de l'affection autonome précancéreuse, ni celle du cancer épidermotrope. A notre avis la maladie de Paget est d'emblée un cancer, d'un type spécial certainement, qui s'étend à la fois en surface et en profondeur. Cette hypothèse est la seule qui explique, sinon l'ensemble des constatations anatomiques et cliniques, du moins un grand nombre des faits observés. Mais, affirmer la nature cancé-

reuse des lésions ne suffit pas en l'occurrence. Il y a un intérêt primordial à connaître le point de départ de ce cancer. Nous avons maintenant contre les néoplasmes cutanés des moyens thérapeutiques qui nous permettent de les combattre efficacement, les cancers glandulaires, au contraire, se révèlent encore comme particulièrement graves. S'il est prouvé que la maladie de Paget rentre dans le cadre des premiers on peut espérer, en lui appliquant les méthodes qui ont donné leurs preuves contre ceux-ci, éviter aux malades les opérations mutilantes qui sont indiquées dans les cancers glandulaires.

Nous avons dit aux chapitres précédents que la localisation mamelonnaire était de constatation fréquente alors que les cas extra-mammaires étaient excessivement rares. Il découle de là qu'il doit y avoir au niveau du mamelon une disposition anatomique particulière qui favorise la naissance du cancer en ce point. Nous avons dit aussi précédemment (Chapitre V) que ce point de vue était déjà celui exposé autrefois par Hallopeau (206, p. 217). Il fallait donc commencer par étudier la structure de l'organe. Nous avons trouvé dans les traités classiques d'Anatomie les données générales. Mais, même dans les mémoires spéciaux, nous n'avons rencontré aucune précision sur l'abouchement des galactophores à la peau, sur la disposition des glandes qui leur sont annexées et sur la constitution des téguments à ce niveau. Non plus d'ailleurs que sur les modifications de l'organe chez les vieilles femmes. Or, c'est surtout au moment de la ménopause ou après que se développe la maladie.

Certains renseignements même étaient contradictoires. Ainsi, au sujet des téguments Testut écrit ⁽¹⁾ : « La peau qui recouvre le mamelon, très mince, comme celle de l'aréole, est remarquable par la multiplicité et le volume de ces papilles » et Rieffel ⁽²⁾ : « L' *épiderme* est un peu plus épais que celui

⁽¹⁾ TESTUT. Traité d'Anatomie humaine, 4^e édit., 1901, Paris, Doin, édit., p. 915.

⁽²⁾ RIEFFEL. In Traité d'Anatomie Humaine de Poirier et Charpy, 2^e édit., 1907. Paris, Masson, édit., t. V, fasc. 1, p. 701.

du reste de la mamelle, et son corps muqueux renferme comme celui de l'auréole, des grains pigmentaires. Les *papilles du derme* sont très développées, la plupart composées ; elles sont toutes richement vascularisées et les veines y forment de petits plexus. »

D'autres étaient très vagues. Ainsi, pour les glandes annexes de la peau. Sappey ⁽¹⁾ signalait l'absence des glandes sudorifères et au sujet des glandes sébacées écrivait : « Ce sont des glandes en grappes dont le nombre varie de quatre-vingts à cent quarante ou cent cinquante, leur volume est assez considérable puisqu'elles se touchent et forment une couche en apparence continue... Leur conduit excréteur s'ouvre sur la surface du mamelon autour de l'embouchure des conduits lactifères. » M. F. Pinkus ⁽²⁾ se contentait d'écrire : « Le mamelon et plus rarement l'auréole peuvent être couverts de ces glandes sébacées sans poil. » Von Brunn pourtant indique qu'elles occupent le sommet du mamelon et débouchent dans l'extrémité des canaux galactophores.

Nous avons donc repris l'étude systématique du mamelon et de l'auréole, mais en orientant surtout nos recherches sur le premier, puisque c'est à son niveau que l'affection commence dans presque tous les cas. Nous avons poursuivi ces recherches comparativement sur des femmes jeunes et sur des femmes âgées. Nous avons examiné les deux mamelons de 24 femmes de 16 à 84 ans. Ceux-ci ont été débités en coupes sériées. Nous avons examiné également un grand nombre de pièces opératoires. Les résultats de nos recherches et les détails techniques ont déjà fait l'objet d'une publication à laquelle nous renvoyons le lecteur (438). Nous nous bornerons à faire ici un résumé de la structure du mamelon, en insistant seulement sur les points en rapport avec nos idées pathogéniques sur la maladie de Paget.

(1) SAPPEY. *Traité d'Anatomie descriptive*, 3^e édit. Paris, 1879, A. Delahaye, édit., t. IV, p. 797.

(2) F. PINKUS. *Handbuch der Haut=und Geschlechts Krankheiten*, Erster Band, Erster Teil. Anatomie der Haut, Berlin, 1927, J. Springer, édit., p. 299.

Constitution anatomique du mamelon.

« Le mamelon est une véritable évagination de l'auréole. On peut lui considérer une partie périphérique ou gaine, recevant la partie centrale » (Rieffel).

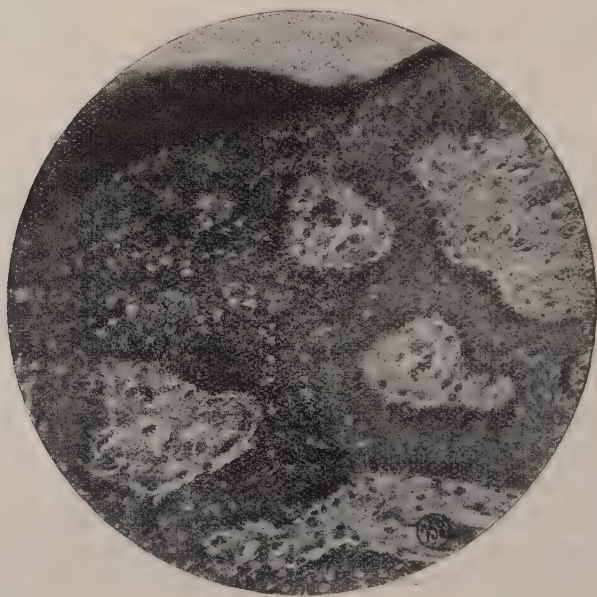


FIG. 32. — Epithélium malpighien de la peau du mamelon. Gross. 110. Remarquer la papillomatose, l'épaississement de la couche cornée (à gauche de la figure) et l'abondance des cellules du type dyskératosique.

La partie périphérique est constituée par les téguments. Ceux-ci sont différents à la base et à la pointe de l'organe. Ce qui fait que les deux opinions de Testut et de Rieffel que nous rapportions ci-dessus sont vraies toutes les deux.

A la base, la peau est très mince et conserve les caractères qu'elle avait au niveau de l'auréole. Ceci est très net sur une coupe longitudinale complète de l'organe qui révèle bien la différence qui existe entre la base et le sommet. Outre la minceur de l'épiderme, on note encore l'abondance des grains pigmentaires, comme dans l'auréole, d'ailleurs, et l'absence presque complète de glandes sébacées. Celles-ci s'y rencontrent tout à fait par hasard et elles semblent bien être l'exception à ce niveau.

Au sommet du mamelon, au contraire, la peau est beaucoup plus différente de celle des autres parties du corps et notamment de la mamelle, que ne le disent les auteurs classiques. A ce niveau, au lieu d'avoir une mince couche épidermique, on a presque partout des bourgeons interpapillaires vastes, bifurqués ou non, s'enfonçant dans le derme, s'anastomosant même, prenant une allure papillomateuse (fig. 32, et 33). Les grains de pigments sont abondants dans la couche génératrice. Au-dessus d'elle, la couche cornée est toujours assez épaisse (fig. 32). La surface du mamelon est creusée de nombreux sillons qu'on retrouve sur les coupes avec la desquamation épidermique et la couche cornée. Dans la profondeur de ces sillons, chez les femmes âgées en particulier, la couche de Malpighi se compose de cellules normales avec une basale ayant assez fréquemment des grains de pigment. Mais au-dessus, on a un corps muqueux de Malpighi se présentant sous une forme un peu inhabituelle. Si la plupart de ses cellules présentent un noyau normal, on en voit toujours un grand nombre dont le noyau est plus ou moins rétracté, ou même complètement aplati dans la cavité qui résulte de cette rétraction (fig. 34). Ces cellules claires, à noyau rétracté, sont d'autant plus nombreuses qu'on se rapproche plus de la surface et quand on arrive à la couche granuleuse, qui semble d'autre part normale, on y trouve très fréquemment de ces cellules à noyau rétracté qui n'ont pas subi la kératinisation normale. Toutes ces cellules sont des cellules polygonales à protoplasme granuleux, quelquefois vacuolaire, mais on trouve toujours des filaments d'union entre elles, même entre celles qui sont visiblement en dyskératose. Certaines de ces

cellules, qui ne sont donc pas en desmolyse, simulent même ce qu'on a appelé les cellules à manteaux avec leur noyau aplati, périphérique, en croissant et les débris d'un autre noyau dans la concavité du précédent. Ces cellules sont bien visibles même aux faibles grossissements et sur les microphotogra-

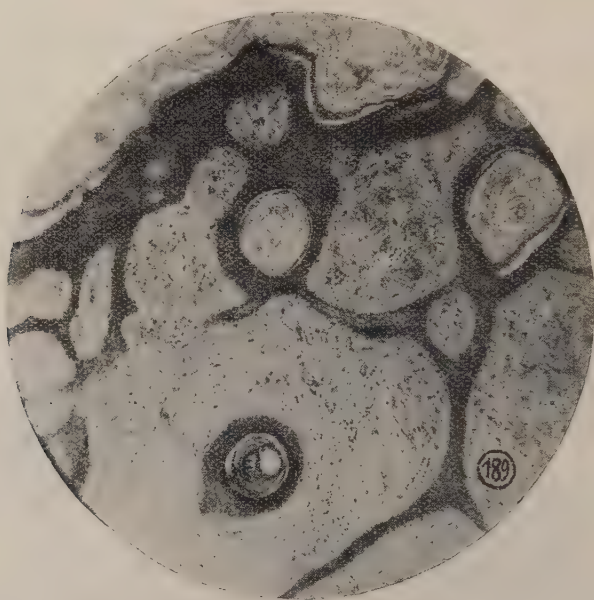


FIG. 33. — Partie périphérique d'un mamelon. Gross. 110. Comme dans la figure précédente, on remarque la papillomatose cutanée. Les canaux galactophores s'abouchent suivant le second type.

phies (fig. 32, 33, 34, 37 et 44) sous l'aspect de taches blanches ponctuées d'un petit rond noir. Il semble donc incontestable qu'avec le vieillissement les cellules entrent en dyskératose sans qu'il y ait là une altération véritablement pathologique.

On observe assez tôt la présence de cellules du type dyskératosique, en abondance variable suivant les sujets. Leur abondance est remarquable en particulier chez les femmes de trente-cinq à quarante ans ayant eu des grossesses.

Chez les très jeunes femmes que nous avons examinées (vierges de seize, dix-huit et vingt-cinq ans par exemple), on ne retrouve que très peu de cellules de ce type. Elles sont, chez elles, une exception et se rencontrent isolément par groupes de deux ou trois (fig. 35). Chez ces jeunes filles la papillo-

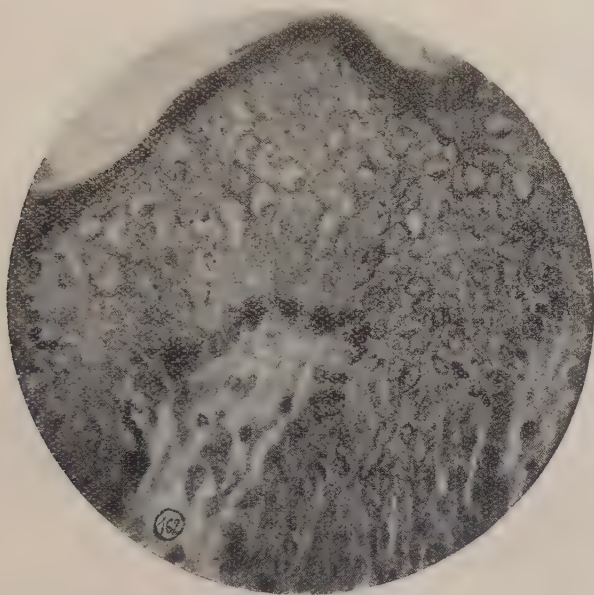


FIG 34. — Un point des téguments d'un mamelon normal. Gross. 200. Nombreuses cellules en dyskératose. Femme de 61 ans. Un enfant, pas de fausse couche. Ménopause à 52 ans.

matose était moins marquée que chez les autres sujets. Les papilles existaient bien, mais elles formaient des couches beaucoup moins épaisses.

Nous avons encore remarqué dans l'épiderme sur des coupes traitées par l'hématoxyline ferrique et l'alun de fer, suivant la technique d'Heidenhain, l'existence d'une double rangée de nodules de Bizzozero dans les espaces intercellulaires qui n'étaient pas colorés par l'hématoxyline.

Le derme, ainsi que le décrivent les classiques (Sappey et Rieffel en particulier), ne renferme pas de fibres musculaires, qui ont sous le mamelon une distribution spéciale, en revanche il est extrêmement riche en fibres élastiques, qui sont disposées à la pointe du mamelon en un réseau très développé. A

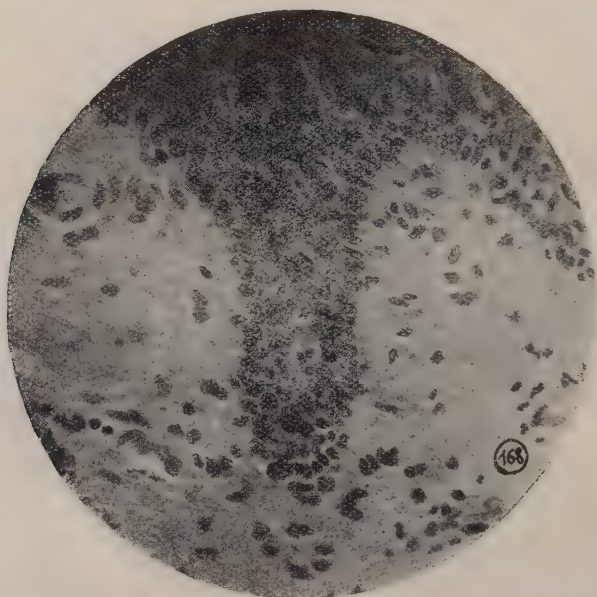


FIG. 35. — Un petit groupe de cellules dyskératosiques à la pointe d'un bourgeon interpapillaire. Jeune fille vierge de 18 ans. Gross. 110.

ce niveau les papilles sont également très développées, la plupart d'ailleurs composées. On rencontre dans le derme des fibres nerveuses qui ont l'aspect de fibres à myéline, mais dont les faisceaux renferment certainement des fibres amyéliniques. Leur abondance est très variable suivant les sujets. Chez certains elle est considérable, et sur quelques-unes de nos coupes colorées au trichrome de M. P. Masson, un observateur non prévenu prendrait facilement les faisceaux nerveux pour des faisceaux musculaires tellement ils sont abondants.

Nous avons dit qu'il n'y avait pas de glandes sudoripares dans le mamelon, mais par contre de très nombreuses glandes sébacées. On les rencontre presque exclusivement au sommet de l'organe. Là, leur densité n'est pas aussi grande que l'indique Sappey. Même lorsqu'elles sont exceptionnellement

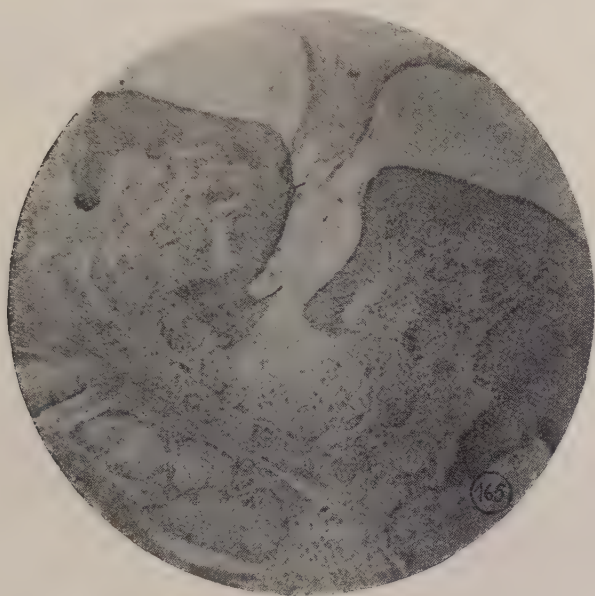


FIG. 36. — Une glande sébacée sans poil abouchée à la peau. Gross. 110. Le canal est du type moyen. Remarquer la desquamation conglomérée qui était dans le canal.

nombreuses, elles ne forment jamais une nappe presque continue comme le dit cet auteur. Parmi ces glandes nous en avons distingué deux catégories : celles qui s'ouvrent à la peau et celles qui s'ouvrent dans les canaux galactophores (438), nous nous occuperons tout à l'heure de ces dernières.

Les premières (fig. 36), qui seules nous intéressent pour l'instant, sont souvent, mais non toujours, formées d'un seul lobe. Elles sont situées dans le derme immédiatement au-dessous de l'épiderme. Elles s'ouvrent à la peau soit dans les sil-

lons interpapillaires, soit en un point quelconque. Dans le premier cas elles sont généralement multilobées et s'ouvrent dans un canal commun à plusieurs glandes, le plus souvent à trois, elles sont formées chacune de trois à cinq lobes. Les glandes unilobées (fig. 36) sont grossièrement piriformes et ont de 175 à 250 μ de largeur sur 200 μ de hauteur en moyenne. Les glandes multilobées ont des dimensions très variables et dans une même glande le développement des lobes est très différent, certains ayant des dimensions bien supérieures à celles des glandes unilobées. Ce que l'on est convenu de désigner sous le nom de col pour les glandes sébacées annexées aux poils constitue un véritable canal d'excrétion dans les glandes sans poil. Ces canaux d'excrétion sont très différents suivant que les glandes qu'ils desservent sont ou ne sont pas directement abouchées à la peau. Dans le premier cas, la glande semble s'ouvrir directement à la peau, il n'y a pas de canal à proprement parler. En face de la glande l'épiderme fait défaut : un canal, ou plus exactement un trajet, s'est tracé dans l'épiderme (large de 50 à 100 μ) qui n'a pas de parois propres, mais on constate l'existence de granulations d'éléidine dans les cellules les plus près de la lumière. Il semble qu'embryologiquement tout se passe comme si, en ce point, la couche génératrice faisait brusquement défaut ; elle est reportée au pourtour de la glande qui n'est, comme on le sait, qu'une invagination épidermique.

D'autres fois au contraire, la glande, tout en s'ouvrant directement, semble avoir un pore d'excrétion qui se rapprocherait plus d'un véritable canal. En face de la glande, l'épiderme disparaît en s'infléchissant vers elle, de chaque côté de cette ouverture la couche cornée descend vers la glande et c'est cette invagination de l'épiderme qui constitue le canal, ou plus exactement le pore d'excrétion (large de 50 à 100 μ) (voir fig. 36). On rencontre souvent sur les coupes une sorte d'éperon qui semble le prolongement de la vitrée de la glande et qui partage en deux l'orifice d'abouchement, une seule moitié servant de canal d'excrétion (fig. 36). Dans le second cas, le canal est relativement long (250 μ en moyenne), il est large de 10 μ . Il est revêtu d'un épithélium à type malpighien, formé

de multiples assises de cellules analogues à celles de la couche de Malpighi. Nous avons été frappé de l'abondance des cellules en dyskératose qu'on y rencontre.

On trouve toujours en face de l'abouchement de toutes ces glandes, surtout dans les espaces interpapillaires, un magma

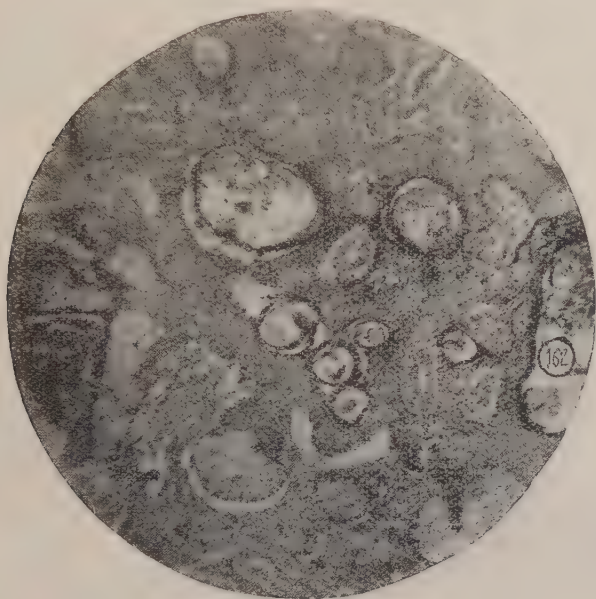


FIG. 37. — Partie centrale d'un mamelon du premier type. Gross. 110. Les canaux galactophores sont tous épidermisés, on voit quelques-unes des glandes sébacées qui leur sont annexées. Un des canaux, beaucoup plus gros que les autres, constituera plus haut l'infundibulum central. Même sujet que fig. 34.

de substance amorphe, d'aspect pseudo-lamelleux (fig. 36), qui prend à la fois, suivant les points, les colorants acides et basiques.

La partie centrale s'emboîte dans la partie périphérique que nous venons de décrire. Elle est constituée par le faisceau des canaux galactophores et par le tissu conjonctivo-musculaire de remplissage.

Les canaux galactophores ont des dispositions variables suivant les individus. Nous les avons schématisés suivant deux types.

Dans le premier, qui correspond à la description des classiques, ils restent groupés et conservent leur situation au

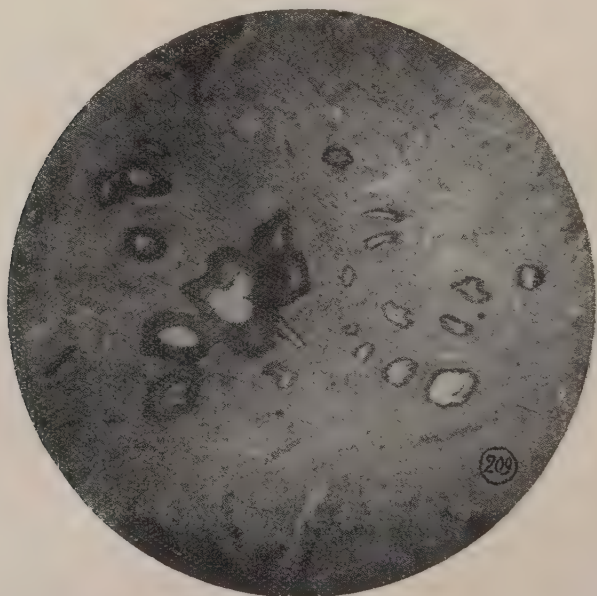


FIG. 38. — Partie centrale d'un mamelon du premier type. On voit, au centre, une zone épidermée qui, plus haut, donnera l'infundibulum central. A droite, des canaux encore revêtus de l'épithélium cylindro-cubique ont déjà la forme circulaire. Gross. 50.

centre de l'organe dans l'axe duquel ils cheminent (fig. 37). Ils s'épidermisent à des hauteurs variables et s'abouchent aux téguments, soit par des orifices isolés, ce qui est rare, soit après des accollements successifs qui créent un infundibulum central (fig. 38) d'importance variable, ce qui est plus fréquent. Nous pensons que la première disposition correspond à celle que les classiques décrivent comme cons-

tante et désignent sous le nom d'*area cribosa*. La seconde rappelle une disposition que révèle, dans la série animale, l'anatomie comparée. Chez la vache en particulier, au lieu que le champ mammaire se soulève en bloc et que les canaux s'abouchent directement à la peau, le rebord qui entoure le champ glandulaire se soulève de façon à limiter un canal. Le premier type est réalisé notamment chez les primates, le second chez les carnivores, les ruminants et les solipèdes. Il y aurait donc parfois chez la femme un rappel de cette dernière disposition. En réalité il ne s'agit pas d'un canal véritable, mais d'une simple dépression, d'un infundibulum largement ouvert.

Le deuxième type s'éloigne beaucoup de la description des classiques puisque les canaux galactophores abandonnent rapidement l'axe du mamelon et gagnent obliquement la périphérie de l'organe. Ils s'épidermisent progressivement en allant de la périphérie à la partie centrale, ils abordent les téguments tangentiellement et s'ouvrent à des hauteurs différentes, mais toujours à la périphérie de l'organe (fig. 33 et 39).

Ces dispositifs différents des canaux excréteurs de la glande mammaire commandent la répartition des glandes sébacées qui leur sont annexées et ainsi, dans le second type, la partie centrale se trouve réduite aux tissus conjonctif et musculaire parcourus par les vaisseaux et les nerfs.

A la base du mamelon, ils occupent toujours le centre de l'organe dont ils forment l'axe. Avant d'atteindre sa base ils avaient des directions variables suivant la partie de la glande mammaire d'où ils provenaient.

A partir de la base du mamelon ils deviennent rectiligne. Par place cependant, tout en conservant leur direction rectiligne, ils présentent des recessus latéraux disposés parfois symétriquement, qui donnent aux coupes sagittales de l'organe un dessin rappelant celui d'une hache à double tranchant. Tout se passe comme si les deux extrémités d'un canal avaient été télescopées et que la plicature centrale ainsi formée ait constitué un bourrelet circulaire autour du canal, communiquant avec lui par un orifice annulaire. On peut se demander si cette image, que l'on rencontre assez fréquem-

ment, ne correspond pas à la nécessité pour les canaux de s'allonger au moment de ce qu'on a si improprement appelé l'érection du mamelon.

D'après les classiques, ils ne seraient pas exactement rectilignes. Cette opinion nous semble vraisemblable, car les cou-



FIG. 39. — Partie périphérique d'un mamelon. Gross. 110. Remarquer la papillomatose des téguments et les canaux galactophores qui s'abouchent suivant le second type. Même sujet que fig. 33.

pes sagittales n'intéressent jamais qu'une partie de leur trajet, qu'on ne peut reconstituer en entier que sur les coupes en série. Lecène (292) et Mlle O. Dobkevitch (138) ont fait la même constatation. Toujours d'après les classiques, ils seraient droits et presque parallèles lorsqu'ils atteindraient la partie moyenne du mamelon. Il nous a semblé qu'ils étaient rectilignes depuis la base, ainsi que nous venons de l'écrire. Quant à leur parallélisme, il est relatif, puisque fréquemment

PLANCHE II

FIG. 1. — *Epidermisation d'un canal galactophore.* — Zone de passage entre l'épithélium cylindro-cubique (à gauche) et l'épithélium pavimenteux stratifié (à droite). On voit que la lumière du canal se rétrécit dans la zone épidermée. Dans la partie inférieure gauche de la figure, on voit la réunion de deux canaux à revêtement cylindro-cubique. En haut, à gauche, on aperçoit le fond d'une glande sébacée dont le canal d'excrétion s'abouchera plus haut dans la partie épidermée du canal. On remarquera l'abondance des cellules claires ayant l'aspect dyskératosique. Gross. 110 environ.

FIG. 2. — *Les glandes sébacées annexées aux canaux galactophores.* — On voit un groupe de canaux galactophores épidermisés, dans la lumière desquels on reconnaît la substance polychromatophile qui résulte de la desquamation et de la sécrétion sébacée. Des glandes sébacées entourent ces canaux. La coupe intéresse le canal d'excrétion de l'une d'entre elles qu'on voit s'ouvrir dans le galactophore voisin. Les autres ont été coupées à différentes hauteurs. Deux d'entre elles, à droite, montrent les parois de leurs canaux d'excrétion coupés longitudinalement. Les cellules en dyskératose sont abondantes au niveau des points d'abouchement. Gross. 60 environ.

PLANCHE II



Fig. 1



Fig. 2

on observe vers la partie terminale épidermée (fig. 40 et 41) des anastomoses entre deux canaux. Sur les coupes transversales, ces anastomoses ont un aspect en canon de fusil (fig. 42) sur les coupes sagittales, il existe au niveau de leur réunion, lorsque celle-ci se fait avant la zone épidermée, un

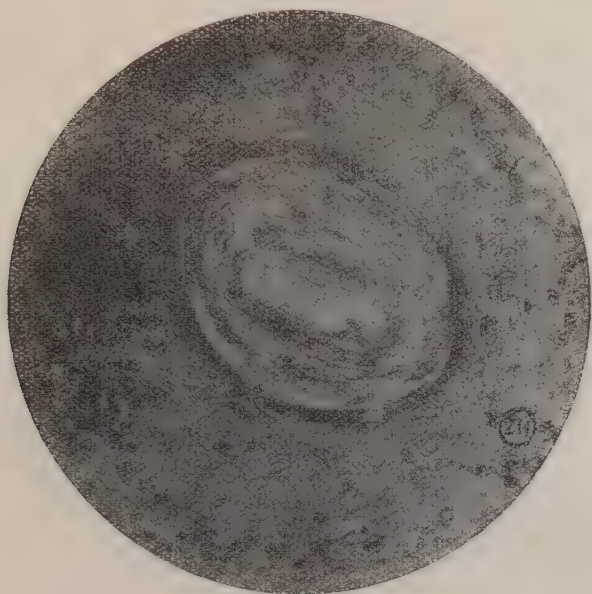


FIG. 40. — Partie épidermée d'un canal galactophore coupé en travers. Femme de 85 ans. Gross. 210.

éperon de forme triangulaire formé par les cellules de l'épithélium cylindro-cubique de revêtement (planche II, fig. 1). Il existe d'ailleurs des communications entre les canaux voisins cheminant parallèlement : ce sont des anastomoses transversales, courtes, généralement de calibre inférieur à celui des canaux qu'elles réunissent. Elles ne sont pas très nombreuses d'ailleurs et nous n'en avons jamais rencontré plus d'une ou deux entre deux canaux voisins.

A la base du mamelon, on trouve fréquemment, sur les coupes transversales de l'organe, des galactophores présen-

tant de nombreux recessus latéraux très irréguliers, chacune de leurs subdivisions présente de nouveaux recessus sur ses bords, ce qui leur donne un aspect en fjords de cartes de géographie.

Après que leur trajet rectiligne les a amenés sous le derme, les canaux galactophores, jusque-là revêtus d'un épithélium

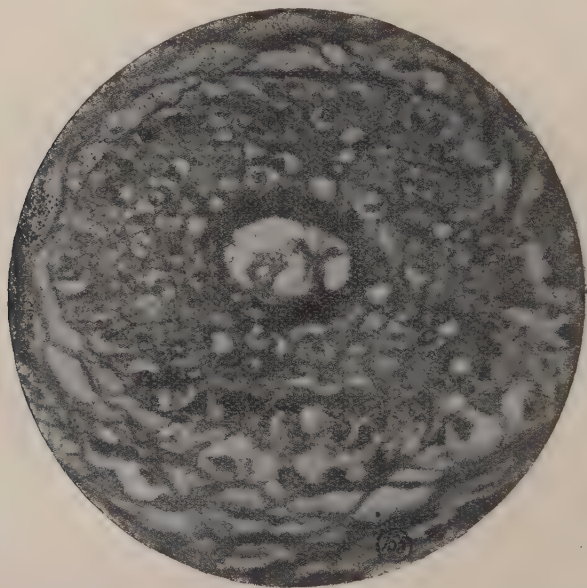


FIG. 41. — Partie épidermée d'un canal galactophore. Remarquer l'abondance particulière des cellules en dyskératoses. Gross. 210.

cylindro-cubique, changent d'aspect. Leur lumière se rétrécit et s'entoure d'un épithélium pavimenteux stratifié (fig. 43 et planche II fig. 1). En somme les canaux s'épidermisent. Ils le font à des hauteurs variables suivant les canaux envisagés et suivant les sujets. Après qu'ils se sont épidermisés et avant qu'ils s'abouchent à la peau (fig. 44), ils reçoivent les canaux d'excrétion des glandes sébacées situés à leur pourtour (planche II, fig. 2). Nous reviendrons plus loin sur ce point particulier. C'est seulement après cet abouchement que la

lumière est obstruée par la substance amorphe polychromatophile déjà signalée (voir fig. 33, 37, 39, 40, 41 et 44).

Ainsi que nous le disions plus haut, l'abouchement à la peau se fait suivant des types très différents. Chaque canal s'abouche isolément, ainsi que le disent les classiques, c'est la disposition qu'on rencontre surtout dans le second type que

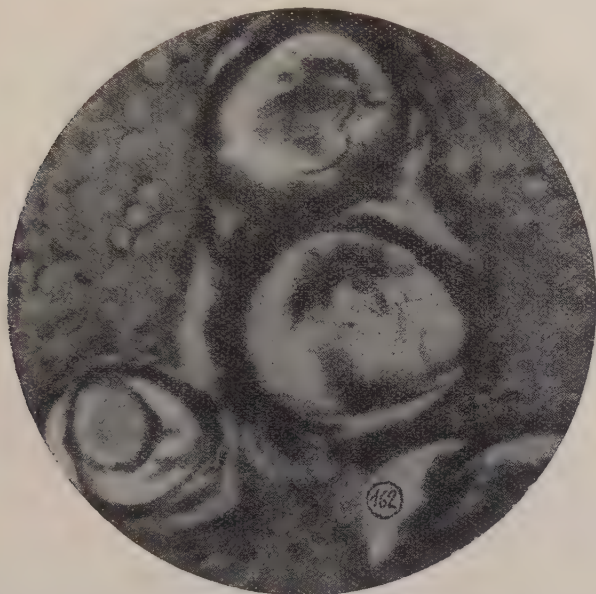


FIG. 42. — Les canaux galactophores accolés en canon de fusil vont fusionner plus haut. Gross. 210. Même sujet que fig. 34 et 37.

nous avons décrit : celui des mamelons à canaux disposés en couronne. Dans ce type, le faisceau des galactophores est bien toujours, ainsi que l'a écrit Rieffel, conoïde, mais le sommet du cône n'est plus à l'extrémité, il est à la base du mamelon. Dans un autre type, au contraire, les canaux fusionnent entre eux par accolements successifs suivant le processus décrit tout à l'heure (fig. 37, 38 et 42). Il en résulte une augmentation de calibre progressive de certains canaux et plus spécialement de l'un d'entre eux, situé au centre géné-

ralement (fig. 42). Ce dernier présente bientôt une lumière énorme, revêtue d'un épithélium à type malpighien, renfermant même parfois à l'extrémité du mamelon des glandes sébacées semblables à celles de la peau, qui s'ouvrent dans

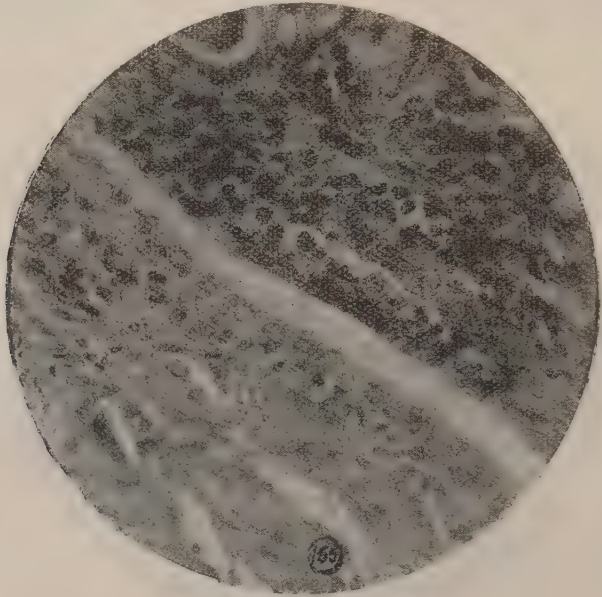


FIG. 43. — Un canal galactophore coupé en travers. Zone de passage entre l'épithélium cylindro-cubique (à droite) et l'épithélium pavimenteux stratifié (à gauche). En haut, on aperçoit le fond d'une glande sébacée qui s'ouvrira plus haut dans la partie épidermée. Même sujet que fig. 36. Gross. 210.

sa lumière absolument comme elles s'ouvrent d'habitude aux téguments des autres régions du mamelon. Sur les coupes en série, on voit les canaux situés autour du précédent et qui sont généralement épidermisés, s'incorporer progressivement au revêtement cutané du canal central (fig. 37 et 42), lui donnant ainsi un aspect papillomateux, puis s'aboucher dans sa lumière.

Sur les coupes transversales la forme des canaux varie avec la hauteur de la coupe. A la base, la lumière est bien étoilée (fig. 45), ainsi que le disent les classiques. Plus haut, elle change de forme et elle devient circulaire (fig. 42). Lors-

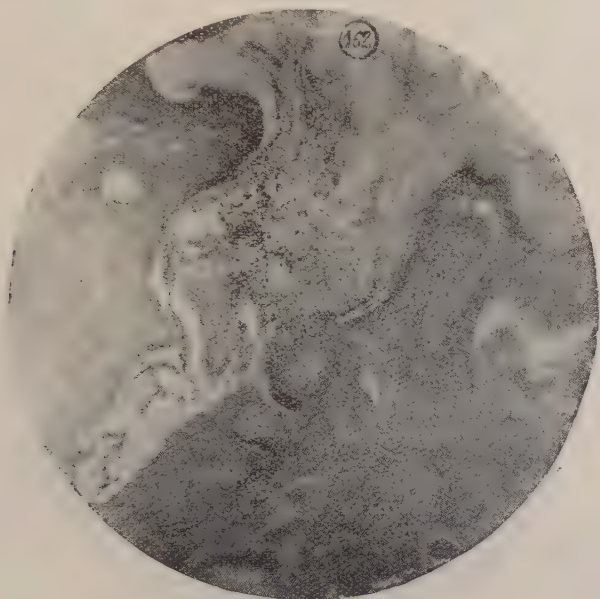


FIG. 44. — Abouchement d'un canal galactophore à la peau. Coupe longitudinale. On voit, à gauche, le canal d'excrétion d'une glande sébacée coupé transversalement, et à droite, celui d'une autre glande coupé longitudinalement. Même sujet que fig. 34, 37 et 42. Gross. 50.

que la lumière des canaux prend cette forme ils ne sont pas loin de s'épidermiser et on voit généralement sur la même coupe des canaux épidermisés et des canaux revêtus de l'épithélium cylindro-cubique à lumière circulaire (fig. 42). La structure de ces canaux est telle que la décrit Rieffel ; une couche externe, conjonctive renfermant de nombreuses fibres élastiques disposées parallèlement au grand axe du canal, sans aucune fibre musculaire. Une couche interne formée par

une rangée unique de cellules épithéliales cubiques (fig. 43 et 45, et planche II, fig. 1).

Renaut et Lacroix décrivent une couche de cellules de Boll appliquées à la surface interne de la membrane propre amorphe. Cette couche et cette membrane se prolongeant sans in-

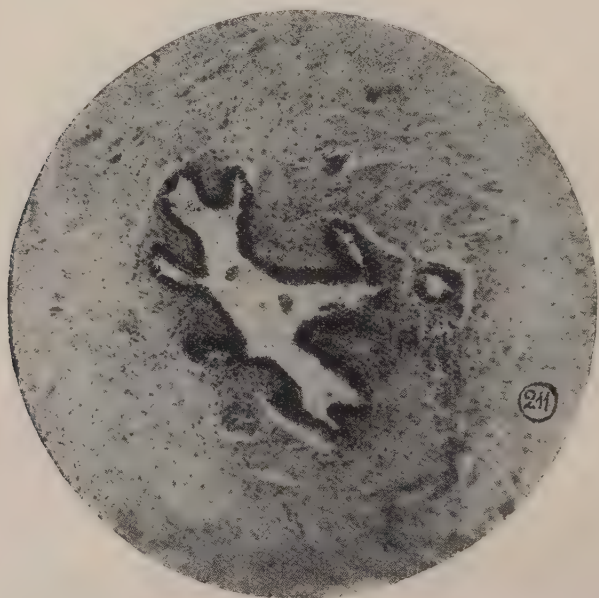


FIG. 45. — Coupe transversale d'un canal galactophore revêtu de son épithélium cylindro-cubique. Remarquer la forme étoilée de la lumière. Même sujet que fig. 40. Gross. 50.

terruption depuis le fond des culs-de-sac glandulaires jusque sur les gros canaux excréteurs, à peu de distance de leur terminaison à la pointe du mamelon. Nous avons bien retrouvé sur les coupes traitées par l'hématoxyline ferrique ces cellules myoépithéliales, présentant leurs noyaux allongés entre l'épithélium et la limitante externe et sur les coupes obliques leur aspect strié, mais elles nous ont paru très peu nombreuses au niveau du mamelon.

A ces canaux galactophores sont annexées des *glandes sébacées* bien spéciales au mamelon qui nous ont semblé d'un

grand intérêt. Von Brunn prétendait bien déjà que les glandes sébacées qui occupent le sommet de l'organe débouchent dans l'extrémité des canaux galactophores, mais peu de classiques signalent cette opinion. Elle nous semble cependant correspondre à la réalité des faits observés. Mais il nous pa-

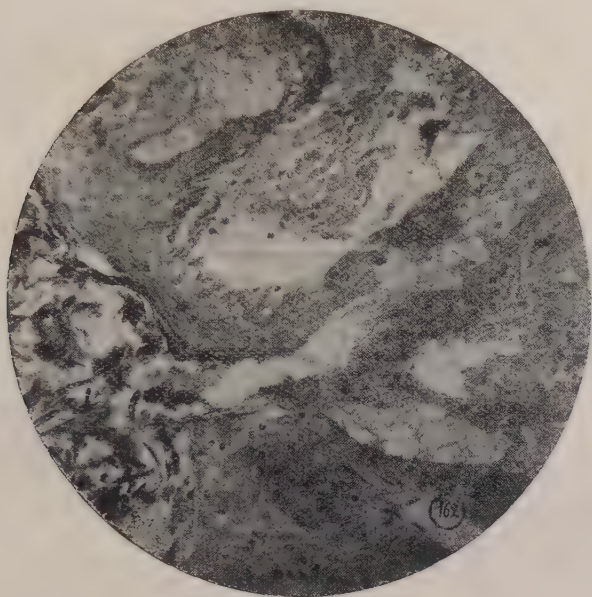


FIG. 46. — Abouchement dans un canal galactophore du canal d'excrétion d'une glande sébacée. Gross. 110. Il n'y a que quelques cellules en dyskératose. Même sujet que fig. 34, 37, 42 et 44. Canal commun à plusieurs glandes.

raît plus exact de dire que les glandes sébacées du mamelon se trouvent presque exclusivement à l'extrémité de cet organe et qu'elles y ont la disposition suivante : à la périphérie, des glandes sous-épidermiques abouchées aux téguments, soit directement, soit par un canal plus ou moins long ; autour des canaux galactophores, des glandes, d'abondance très variable suivant les individus, plongeant plus ou moins profondément dans le mamelon, toujours multilobées (cinq

lobes généralement) et s'y abouchant. Ces glandes entourent ces canaux (planche II, fig. 2). Sur une coupe transversale leur fond peut être intéressé alors que le canal le plus voisin est encore revêtu de son épithélium cylindro-cubique. Leurs canaux d'abouchement sont communs à plu-

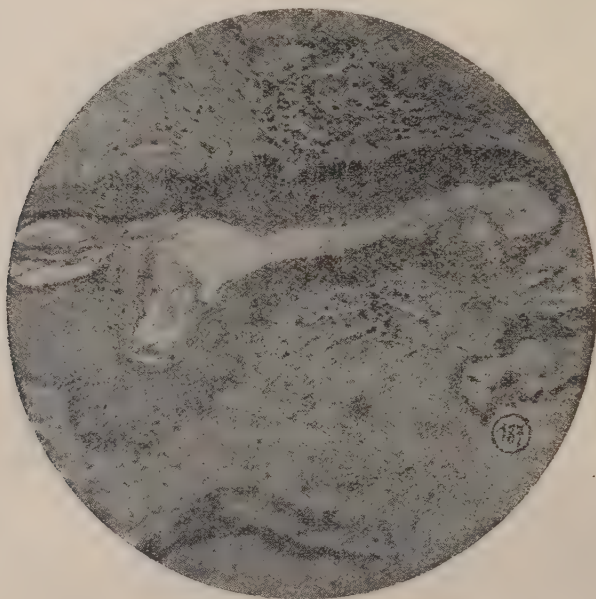


FIG. 47. — Abouchement d'une glande sébacée dans un canal galactophore. Canal ne desservant qu'une seule glande. Gross. 110.

sieurs glandes (fig. 46) ou au contraire ne servent qu'à une seule (fig. 47). Ils s'ouvrent bien au-dessus du point où ces canaux commencent à être revêtus de leur épithélium stratifié (fig. 44). Ils sont un peu plus longs que les canaux des glandes qui s'ouvrent à la peau (au moins 250 μ et jusqu'à 350 μ de long). Leurs parois sont formées de plusieurs assises de cellules (fig. 48) et ressemblent à une invagination de l'épithélium de revêtement des canaux après qu'ils se sont épidermisés (fig. 44, partie droite). A partir du point d'abou-

chement, on voit sur les coupes sériées dans l'orifice des galactophores, la même substance amorphe que nous avons signalée plus haut dans les canaux d'excrétion des glandes ouvertes à la peau. Cette substance ne se retrouvait pas dans les mamelons d'une femme qui allaitait. On remarque dans les parois des canaux des glandes sébacées ouvertes dans les galactophores et surtout au niveau de leurs points d'aboutissement, des cellules en dyskératose (fig. 47 et fig. 48, planche II, fig. 2), extraordinairement abondantes chez les femmes âgées.

Autour de ces canaux galactophores et des glandes sébacées on trouve le *tissu conjonctivo-élastique* et le *muscle mamillaire*.

Ainsi que le disent les classiques, les fibres musculaires sont assez irrégulièrement disposées, fréquemment anastomosées, entremêlées aux éléments conjonctivo-élastiques. Mais, le plus fréquemment, ces fibres musculaires ne sont pas aussi nettement constituées qu'ils le disent. Elles se présentent plutôt comme des fibrilles très intimement mêlées aux éléments conjonctivo-élastiques. Par la méthode du trichrome de M. P. Masson cet aspect en flammèches des fibrilles musculaires est très net. Elles se réunissent alors seulement vers l'épiderme et elles restent diffuses ailleurs. Néanmoins le dispositif décrit par les classiques : fibres parallèles à l'axe du mamelon longeant les conduits lactifères et fibres perpendiculaires à l'axe passant autour ou dans l'interstice des conduits et formant des réseaux superposés et entrecroisés, très serrés au centre, plus large à la périphérie du mamelon, se retrouve très bien chez certains sujets. Chez ceux-ci on voit des fibres bien individualisées entourer un groupe de canaux, épidermisés ou non, en nombre variable (de six à huit généralement) entre lesquels passent d'autres fibres ; au delà du premier cercle de fibres perpendiculaires à l'axe s'en trouve un autre bien moins net. Enfin, autour de ce dispositif et surtout dans les compartiments limités par le cercle le plus interne et les fibres qui le divisent, on voit les faisceaux parallèles à l'axe du mamelon.

Nous n'avons fait aucune remarque particulière touchant les *vaisseaux*.

Par contre, les *fibres nerveuses* nous ont paru très abondantes. Ce sont des faisceaux de fibres à myéline dans les-

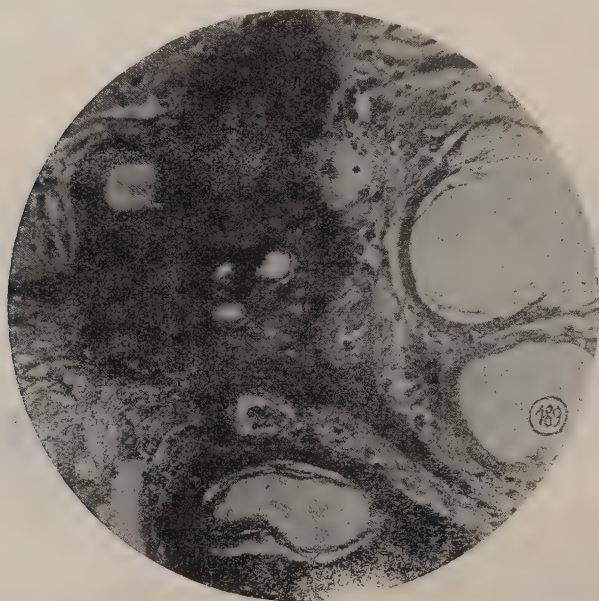


FIG. 48. — Coupe transversale des canaux d'excrétion de glandes sébacées s'ouvrant dans des canaux galactophores. On aperçoit, à droite, des glandes sébacées (en partie détruites), en bas un canal galactophore coupé transversalement, et au-dessus, un groupe de trois trajets sébacés. Même sujet que fig. 33 et 39. Gross. 110.

quels on trouve également des fibres amyéliniques. Ce sont donc des fibres mixtes. Elles sont parfois en abondance considérable. Elles ont la même disposition que nous venons de décrire ci-dessus pour les fibres musculaires : on voit sur les coupes des faisceaux perpendiculaires à l'axe du mamelon qui passent entre les canaux et vont s'épanouir en éventail vers les téguments et des faisceaux parallèles à cet axe.

Nos recherches ont été évidemment comparatives, mais elles ont porté néanmoins surtout sur des sujets âgés car nous voulions nous faire une opinion sur *l'état du mamelon après la ménopause*.

On lit dans les classiques qu'après la ménopause les canaux galactophores sont tout petits et rétractés vers le mamelon et sont souvent variqueux (Rieffel). Nous n'avons pas trouvé du côté des galactophores des différences aussi nettes. En particulier nous n'avons jamais observé l'aspect variqueux. Les mensurations comparées ne nous ont pas semblé vérifier l'assertion ci-dessus.

Nous estimons que les différences, s'il en existe, s'observent longtemps après la ménopause sur des mamelons de femmes très âgées.

En réalité, le mamelon sénile présente surtout de l'involution du tissu conjonctif. Les canaux galactophores sont plongés au milieu d'une masse de tissu conjonctif. Et dans ce cas alors ils paraissent un peu rétractés. Enfin, les cellules dyskératosiques sont extrêmement abondantes : elles débordent des canaux galactophores sur l'épiderme et elles sont d'autant plus nombreuses que la femme a eu plus de grossesses. (voir fig. 34, 42, 44, 46, 47 et 49).

Cruveilhier a écrit que les canaux galactophores sont parfois distendus par un mucus noirâtre et gélatineux. On peut se demander si dans ces cas il ne s'agissait pas d'une abondance exceptionnelle de la substance polychromatophile d'aspect foliacé que nous avons déjà signalée et qui d'après nos observations résulte de la desquamation des zones épidermisées des canaux galactophores et de l'accumulation de la sécrétion des glandes sébacées qui s'y abouchent. Benda (') a déjà signalé qu'au voisinage du pore galactophore, l'épithélium devient pavimenteux stratifié et offre, dans ses zones les plus superficielles, un commencement de stratification. Nous avons trouvé assez fréquemment dans les parties périphériques de la substance polychromatophile qui remplit les ca-

(') BENDA. Das Verhalten der Milchdrüse zu den Hautdrüsen. *Dermatologische Zeitschrift*, 1893, I, p. 94.

naux galactophores des cellules desquamées parfaitement reconnaissables et en particulier des cellules du type dyskératosique.

Ces cellules dyskératosiques sont particulièrement abondantes dans les mamelons des vieilles femmes. On les ren-

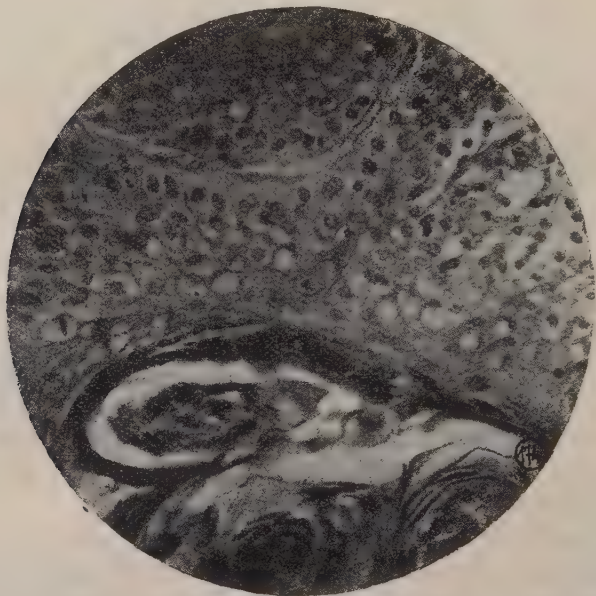


FIG 49. — Paroi d'un canal galactophore coupé transversalement. Cellules dyskératosiques abondantes. Femme de 71 ans. Deux grossesses. Gross. 210.

contre partout : dans l'épiderme (fig. 32, 34), dans les parois des canaux galactophores (fig. 41, 42), dans celles des canaux sébacés (fig. 46, 47 et 48). Chez les femmes très jeunes, elles sont ou exceptionnelles, ou très peu nombreuses (fig. 35). On les rencontre surtout chez elles dans les canaux des glandes sébacées. Tout semble se passer comme si elles débordaient sur les autres organes du mamelon, peut-être au moment des grossesses, car nous les avons trouvées en quantités considé-

rables chez des femmes jeunes encore (35 à 40 ans), mais qui avaient eu des grossesses et qui avaient allaité.

Nous avons décrit plus haut leur aspect en décrivant les téguments, nous n'y reviendrons pas.

Nous nous bornerons à indiquer les résultats de nos recherches concernant leur cytologie.

Lorsqu'après fixation par le liquide de Regaud, on traite les coupes par l'hématoxyline ferrique on constate que ces cellules dyskératosiques se présentent ainsi : il existe une vacuole périnucléaire qui dans le stade de début n'entoure pas entièrement le noyau, mais seulement son pôle opposé à la lumière du canal. Ce fait n'est d'ailleurs pas absolu. C'est là un premier stade. A ce moment les mitochondries ont un aspect filamenteux. Ce sont des filaments intracellulaires, des tonofibrilles. Les filaments d'union sont moins visibles et semblent diminuer de nombre. Dans un second stade la vacuole entoure complètement le noyau et les mitochondries ont pris un aspect granuleux.

Il s'agit certainement alors de plastes élaborés ou sécrétés. Ce point nous semble intéressant à retenir et à rapprocher de ce que M. Favre (1) a constaté dans les cellules épidermiques où les plastes intracellulaires apparaissent quand le chondriome devient sécréteur, ce qui est pour lui un phénomène décelable de nutrition.

En somme, le cytoplasme cellulaire diminue au prorata des enclaves deutoplasmiques élaborées. Ceci entraîne une modification du rapport nucléocytoplasmique au profit du noyau. Les histologistes s'entendent aujourd'hui pour attribuer à ce rapport un rôle de première importance dans la division cellulaire. C'est donc un fait qui peut avoir son importance.

Nous avons cherché à déterminer la nature des produits élaborés. Notre recherche des graisses est restée infructueuse. Nous avons également pratiqué celle du glycogène. Pour cela des mamelons ont été fixés dans l'alcool à 95° (avec fixation

(1) M. FAVRE. Signification morphologique et fonctionnelle des filaments spiralés de l'épiderme. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, 1920, p. 351.

de contrôle dans le liquide de Bouin). Après inclusion à la paraffine, les coupes étaient étalées sur une solution alcoolique iodo-iodurée forte et montées ensuite. Nous n'avons jamais pu mettre le glycogène en évidence.

Il serait intéressant malgré ces échecs de poursuivre l'étude cytologique de ces cellules.

Examen critique des théories pathogéniques.

Lorsque, sans aucune idée préconçue, on cherche quelles sont les explications possibles des faits cliniques et anatomiques observés dans l'étude de la maladie de Paget, on en arrive à la conclusion qu'il ne peut y en avoir que cinq, ainsi que nous le faisons remarquer dans un article écrit en collaboration avec M. G. Massia (343).

1° L'affection n'est pas de nature cancéreuse. Le cancer qui se développe sur un sein atteint de cette affection n'a aucun rapport avec elle. Il n'y a, dans ce cas, qu'une simple coïncidence.

2° L'affection est une maladie précancéreuse. Elle évolue comme telle dans l'épiderme plus ou moins longtemps, puis brusquement, pour une raison inconnue encore, elle se complique d'un cancer qui par végétation cancéreuse à sa face profonde, gagne le sein.

3° Elle n'est que le reflet cutané d'un cancer plus profond. Celui-ci est épidermotrope. Il « bombarde » de cellules cancéreuses l'épiderme et y provoque une lésion cutanée *secondaire* au néoplasme sous-jacent.

4° L'affection est de nature cancéreuse d'emblée. C'est un cancer épidermique. Mais, dans un premier cycle, il n'y a qu'une *cancérisation cellulaire*, les cellules de Darier sont des cellules cancéreuses qui peuvent rester stériles, quiescentes. Dans un second cycle au contraire évolue la *cancéri-*

sation tissulaire, caractérisée par le jeu des mitoses. Elle entraîne la prolifération envahissante de la lésion cutanée.

5° Il s'agit d'emblée d'un cancer cutané ou de l'extrémité des canaux galactophores qui gagne en surface et en profondeur.

Toutes ces théories ont été soutenues. Toutes ont eu ou ont encore leurs défenseurs. Nous allons les examiner successivement.

Mais, une première remarque générale s'impose : si aucune de ces hypothèses n'a pu rallier tous les suffrages, c'est qu'elles n'entraînent pas la conviction. Et ceci parce qu'elles n'expliquent pas tous les faits observés. Nous allons voir, en effet, qu'aucune des théories ci-dessous ne peut s'appliquer à tous les cas observés. Il y a toujours des faits d'observation certaine qui restent inexpliqués, en plus ou moins grand nombre, suivant les théories. Nous pensons que la théorie la plus près de la vérité sera celle qui expliquera, sinon tous les faits observés, tout au moins le plus grand nombre. C'est en nous inspirant de cette idée générale que nous allons examiner successivement les cinq solutions ci-dessus du problème que pose l'étiologie de la maladie de Paget.

Nous n'envisagerons pas toutes les théories que nous avons exposées au chapitre précédent. Certaines, comme la théorie parasitaire ou la théorie microbienne, n'ont plus qu'un intérêt historique. D'autres, comme la théorie trophique, n'ont été proposées qu'une seule fois par un seul auteur et sont tombées dans un juste oubli, enfin nous ne retiendrons pas l'opinion qui a été émise à plusieurs reprises par des auteurs différents qui considéraient l'affection comme un syndrome qui peut être réalisé par des maladies différentes. Toutes ces théories sont maintenant abandonnées ; nous n'avons plus à les discuter ici.

Nous ferons remarquer pourtant, à propos de la théorie trophique exposée autrefois par C. Vignolo-Lutati (530), qu'elle a encore, sous une autre forme, un défenseur en la personne de M. S. Handley (208). Nous avons exposé la façon de voir de cet auteur lorsque nous développons la théorie du cancer épidermotrope. Mais, il ne faut pas oublier que, s'il

considère les lésions cutanées comme secondaires à un cancer sous-jacent, il les considère également comme des phénomènes de dénutrition de la peau résultant de l'obstruction des lymphatiques sous-jacents par les cellules néoplasiques. Nous avons là un exemple de plus de l'intrication des théories pathogéniques que nous avons déjà signalée précédemment (Chapitre V, théorie de la maladie autonome) à propos de l'origine nævique des cellules de Darier. Nous suivrons néanmoins l'exemple de M. O. Gans (184) qui range M. S. Handley parmi les défenseurs de la théorie du cancer épidermotrope et c'est au cours de la discussion de celle-ci que nous examinerons son opinion, pour ne pas multiplier à l'infini les subdivisions pathogéniques et simplifier un peu, si c'est possible, cette question obscure entre toutes.

La lésion cutanée et le cancer n'ont pas de rapport.

Cette opinion a été souvent soutenue autrefois, ainsi que nous l'avons dit précédemment. Nous ne reviendrons pas sur l'exposé des arguments successivement invoqués. Les faits sont là pour infirmer la théorie. Il est, croyons nous, inutile de la discuter longuement car elle trouve de moins en moins de défenseurs depuis que l'on connaît mieux le tableau clinique de la maladie et que les examens histologiques se multiplient.

Nous nous contenterons de redire ce que nous écrivions dans un article auquel nous faisons allusion précédemment (343) :

Si l'on veut bien considérer que la maladie de Paget est une affection rare, que le cancer du sein, tout en étant un accident fréquent, n'atteint tout de même qu'un petit nombre de femmes, on sera frappé par la conclusion qui découle de cette théorie : le cancer est un accident fréquent dans une affection rare. D'autre part, il frappe toujours le sein primitivement atteint. Cette explication ne peut donc se soutenir. Et la dégénérescence cancéreuse qui avait déjà frappé James Paget n'est pas une coïncidence due au pur hasard.

Théorie de l'affection précancéreuse.

C'est la théorie classique en France. On lui a objecté un certain nombre d'arguments de valeur variable. Presque tous sont tirés de l'étude de la cellule dyskératosique. Nous les examinerons tout à l'heure.

Darier, se refuse à admettre la nature cancéreuse de la maladie, car, dit-il, on ne connaît aucun cancer qui puisse évoluer d'une telle façon pendant dix ou vingt ans (122). On peut objecter, à notre avis, à cette opinion que les cas d'aussi longue durée sont l'exception. On en cite seulement quelques-uns. Les autres ont une durée moyenne qui n'excède pas du tout celle de certains épithéliomas baso-cellulaires. Nous aurons l'occasion dans la quatrième partie de cet ouvrage de rapporter des cas d'épithéliomas pagetoïdes qui ont évolué au moins aussi longtemps que bien des maladies de Paget du mamelon.

L'argument durée ne peut donc être invoqué à l'appui des idées de Darier.

On peut encore leur objecter certains cas où l'extension de la lésion cutanée marche de pair avec le développement d'un cancer sous-jacent. Il n'y a pas eu cliniquement dans ces cas de période précancéreuse à proprement parler. Pourtant l'examen histologique révélait l'aspect classique des lésions cutanées bourrées de cellules de Darier. Ce que nous savons des autres affections précancéreuses et indiscutablement précancéreuses et cancérigènes, nous montre que c'est toujours après une longue évolution clinique que la leucoplasie ou le *Kraurosis vulvæ*, par exemple, déterminent le développement d'un cancer.

Vouloir dire que dans tous les cas la maladie de Paget est une affection autonome, c'est renoncer à expliquer des cas comme ceux de M. G. Barbier (30 et 31) et de M. Steilmann (488) par exemple.

D'autre part, l'anatomie pathologique ne nous révèle pas du tout le moment où l'affection cessant d'être uniquement dyskératosique devient cancéreuse. Les lésions épidermiques

qui recouvrent un cancer profond ont strictement le même aspect qu'elles avaient dix ans auparavant, alors que le mamelon n'était pas rétracté et qu'il n'y avait cliniquement aucune tumeur sous-jacente. Aucun élément nouveau n'apparaît au stade cancéreux. Les cellules de Darier se présentent de la même façon dans les deux cas : elles n'ont changé ni d'aspect, ni de structure, elles ont exactement les mêmes réactions tinctoriales, les mêmes réactions chimiques. Il est bien difficile de concevoir dans ces conditions que des cellules en tous points semblables à celles qui se sont développées pendant des années dans l'épiderme « s'égouttent » un beau jour dans le derme ou les canaux galactophores et cancérisent la glande sous-jacente.

Si, cliniquement, on peut soupçonner l'évolution d'un cancer sous-jacent à la plaque épidermique lorsque le mamelon s'est rétracté, il est tout de même impossible de constater la moindre transformation de l'aspect clinique de cette plaque et il est également impossible de dire histologiquement si une lésion épidermique a donné ou non un cancer sous-jacent.

Enfin, nous ne connaissons pas d'autres affections précancéreuses susceptibles d'évoluer comme la maladie de Paget (la maladie de Bowen mise à part).

Quant au rapprochement avec les nævi tenté par Darier, on peut bien dire qu'il ne jette aucune lumière sur le problème, puisque cet auteur lui-même l'a reconnu (122 p. 6, R. S.). Nous lui avons d'ailleurs fait l'objection (343) que l'évolution clinique de la plaque mammaire ne ressemble pas à celle d'un nævus même tardif. Celui-ci après une certaine extension s'arrête dans son évolution. Ce n'est pas du tout le cas pour la maladie de Paget.

D'autres objections ont été faites à ce rapprochement. M. Bruno-Bloch (51, p. 141) estime que la ressemblance, peut-être purement morphologique, n'est pas sans présenter des divergences, en particulier en ce qui concerne l'élaboration du pigment ; les dégénérescences malignes ne sont pas constantes dans les nævi. D'autre part, il existe des états très voisins des dyskératoses (étude expérimentale du cancer du goudron chez les souris), dans lesquelles il ne peut être question

d'origine nævique. Enfin, on sait que pour M. P. Masson (¹) les nævi pigmentaires sont des tumeurs nerveuses, des neuro-nævi et que les cellules næviques sont assimilables aux cellules de Merkel-Ranvier. La pigmentation des cellules de Darier observée dans certains cas n'a rien à voir avec l'origine des nævi. Elle démontre seulement la grande mobilité des cellules de Langerhans.

Nous avons encore fait à la théorie de Darier le reproche de ne pas expliquer pourquoi la propagation du cancer de la peau aux organes profonds se faisait d'une façon toute particulière. Au lieu d'emprunter les lymphatiques, ainsi qu'elle le fait dans les autres formes de cancer, elle suit les canaux galactophores.

Enfin, on conçoit mal une affection non cancéreuse capable d'apporter de tels bouleversements dans un organe. La description du mamelon que nous venons de faire nous a montré la présence de formations multiples. Dans la maladie de Paget elles disparaissent toutes. En particulier les formations annexées à l'épiderme, les glandes sébacées en l'occurrence, disparaissent constamment. Il ne s'agit pas comme dans la leucoplasie ou le *Kraurosis vulvæ* par exemple, d'une atrophie, mais d'un véritable remplacement par un tissu différent, en l'occurrence un épithélium fortement remanié, de toute une zone cutanée.

On a fait à l'hypothèse de Darier d'autres objections. Elles se ramènent toutes à la discussion de la nature des cellules dyskératosiques. Nous avons dit au chapitre précédent que M. P. Masson distingue deux sortes de cellules : les unes rares et qui peuvent manquer, qui sont de véritables cellules dyskératosiques, des corps ronds, qui traduisent seulement la souffrance de l'épiderme, et qui n'ont absolument rien de spécial à la maladie puisqu'on les a rencontrées dans de multiples affections, les autres, qu'il appelle cellules de Paget,

(¹) P. MASSON. Anatomie pathologique des Nævo-Carcinomes. Deuxième Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, Strasbourg, 25, 26 et 27 juillet 1923, Masson, édit., 2 vol., t. I, pp. 85 et 119.

qui ne sont pas, ou rarement et très peu kératinisées, qui sont des cellules cancéreuses émigrées. Il reproche à Darier de n'avoir jamais pu montrer de termes de passage entre les cellules malpighiennes normales et les cellules en ségrégation et en desmolyse. Il y aurait lieu de reprendre l'étude de cet argument, car si Darier n'a en effet jamais reconnu l'existence de formes de transition, nous avons rapporté au cours des observations des cas extramammaires, les opinions de certains auteurs qui reconnaissent l'existence de ces formes de passage. Nous n'avons pas constaté d'ailleurs que M. Masson ait signalé quelque part qu'il a isolé le premier groupe de cellules (celles qu'il reconnaît comme vraiment dyskératosiques, par opposition aux cellules de Paget) parce qu'il a constaté l'existence de formes de transition entre les cellules malpighiennes normales et les « grains ».

Il reste néanmoins de toutes les objections faites à la conception de la cellule de Darier telle que la comprend cet auteur, qu'on ne peut pas se représenter comment cette cellule peut, sans subir aucun changement appréciable par les méthodes actuelles, devenir à un moment donné le point de départ d'un cancer profond, si elle n'appartient pas elle-même d'emblée à un cancer de l'épiderme ou de ses annexes. On peut très bien, à la rigueur, admettre, comme le fait Darier, qu'un certain nombre de cellules malpighiennes subissent à un moment donné un trouble de leur évolution normale dans un épiderme atteint d'une lésion quelconque susceptible de dégénérer un jour en cancer, comme le fait une leucoplasie, mais on ne peut admettre que cette cellule brusquement devienne le point de départ d'un cancer. Il ne faut pas perdre de vue que dans l'épiderme les éléments normaux, aussi bien que les éléments anormaux, sont rapidement rejetés en dehors de l'organisme. On ne peut donc invoquer ici l'irritation continue qu'il est classique d'admettre dans la genèse des cancers développés sur les autres affections précancéreuses, ou sur les cicatrices ou autour des vieilles fistules.

Nous pensons que peut-être la desquamation de ces cellules retenues en un point du mamelon pourrait être génératrice du cancer, mais alors que le mamelon normal, comme nous l'a-

vons vu, présente de nombreuses zones où cette rétention pourrait se voir, et se voit ainsi que le montrent nos figures du paragraphe précédent, dans la maladie de Paget au contraire, tous ces points ont disparu pour ne laisser qu'une plaque lisse. Si une rétention pouvait se faire dans ce cas, ce ne serait pas celle des cellules de la partie épidermisée des galactophores, mais celle de la partie revêtue d'un épithélium cylindro-cubique, puisque la première est très courte et disparaît dès le début des lésions épidermiques.

D'autre part, la rétention même intraépidermique des cellules de Darier pourrait-elle être le point de départ d'un cancer ? Il est permis, croyons-nous, d'en douter. Lorsque ces cellules se présentent comme des grains ou comme des cellules à manteaux, elles sont certainement des éléments, sinon morts, tout au moins aptes à peu de transformations. C'est ce qui résulte de l'étude de la kératinisation normale qui nous apprend que la transformation cornée précède de peu l'expulsion des cellules ou tout au moins leur déhiscence.

On ne voit vraiment pas par quel mécanisme la cancérisation secondaire d'une plaque cutanée de maladie de Paget pourrait se produire.

Théorie du cancer épidermotrope.

Nous avons suffisamment insisté, croyons-nous, sur l'exposé de cette théorie pour nous dispenser d'y revenir ici. Nous nous contenterons donc d'en discuter les arguments.

Le plus important de tous est tiré de l'aspect des cellules dyskératosiques dans l'affection.

Ce ne sont pas des cellules dyskératosiques d'après les défenseurs de cette théorie. Les apparences de desmolyse et de ségrégation qu'on y observe résultent de mauvaises fixations par l'alcool, de rétractions inégales du cytoplasme (M. P. Masson, 399). A cet argument, Darier répond (122, pp. 3 et 4 R. S.): « les cellules voisines ont subi l'action du même agent fixateur et si certaines cellules en petit nombre présentent de la desmolyse, terme qui pour moi signifie la perte des fila-

ments d'union chez des cellules qui devraient en avoir, c'est que ces cellules sont en quelque chose différentes de leurs congénères et voisines ».

Au premier de ces arguments, qui est d'ordre technique, M. P. Masson (352, p. 7, R. S.) répond que l'action, au même instant, d'un même réactif sur des cellules aussi comparables que possible, mais fragiles, peut leur donner des aspects fort différents. Il suffirait, d'après lui, pour s'en convaincre d'étudier une coupe de cartilage, même après l'action d'un fixateur non alcoolique. Si l'on compare les cellules, sœurs et très voisines, qui forment une même famille cartilagineuse, on pourra les trouver inégalement rétractées dans leur capsule, les unes globuleuses, les autres déformées ou étoilées. Le même fixateur aura pourtant atteint en même temps ces cellules si semblables et produit dans ces éléments, dépourvus de filaments d'union, des artefacts variés, comparables à ceux qu'on a décrits dans la desmolyse.

Nous n'avons pas étudié l'action comparée des fixateurs sur les cellules du cartilage, qui n'ont rien à voir dans la question, mais nous l'avons étudiée sur les cellules épidermiques. Nous avons fait l'année dernière, pendant une période de plus de six mois, des fixations comparées de très nombreuses pièces. Nous sommes entièrement d'accord avec M. P. Masson (cité par M. Kogoj, 266, p. 358) sur l'action de l'alcool qui peut créer des aspects pseudo-dyskératosiques. Mais nous nous séparons de lui en ce qui concerne les autres fixateurs, en particulier les liquides de Bouin et de Hollande. Dans les fragments d'épiderme bien prélevés, fixés immédiatement dans le Bouin, avec fixation comparative dans le liquide de Regaud, nous n'avons jamais observé d'aspect dyskératosique de cellules isolées. Darier a donc raison, à notre avis, de dire que dans ces conditions la desmolyse observée est bien réelle.

On ne peut invoquer, pour nous, d'argument d'ordre technique contre la ségrégation et la desmolyse lorsqu'on les observe dans des pièces correctement fixées dans un fixateur comme le liquide de Bouin par exemple. On ne peut donc dire, comme M. P. Masson (399, p. 199, R. S.), que les prétendus

processus de desmolyse ne sont visibles que dans les pièces fixées à l'alcool.

La preuve que les cellules que MM. Masson et Pautrier appellent de Paget sont des cellules cancéreuses émigrées reste à faire, selon nous.

Ni M. Ribbert, ni MM. Masson et Pautrier ne nous ont montré des cellules franchissant la couche basale. Jamais ils ne nous ont dit en avoir observées en migration entre la tumeur profonde et l'épiderme. Toutes celles qu'on nous a représentées étaient dans l'épiderme. C'est en vain que nous les avons nous-même cherchées dans le derme.

D'autre part, jamais nous n'avons constaté d'effraction ou de destruction de la basale. Or, il nous semble qu'étant donné le nombre de cellules de Darier de certaines de nos coupes, la basale dans ces cas aurait dû être, sinon détruite, tout au moins partiellement disloquée. Elle nous est toujours apparue comme absolument intacte. Cette constatation a également été faite par MM. Drake et Whitefield (141) dans leur cas.

Par contre, M. Civatte a décrit et montré (93) des aspects de l'épiderme d'une maladie de Paget envahi par un cancer sous-jacent; l'aspect de l'épiderme et des cellules qui le pénétraient n'était nullement comparable aux images histologiques de la maladie de Paget.

Enfin, et pour en finir avec les arguments histologiques, il convient de ne pas perdre de vue que M. Civatte a constaté l'existence de filaments de Herxheimer dans des cellules de Darier (93, p. 308, et 479, p. 78).

Mais tous ces arguments pourraient donner lieu à des discussions interminables et certainement peu convaincantes, s'ils n'étaient pas étayés par des arguments cliniques à notre point de vue irréfutables, et qui infirment la théorie épidermotrope.

Nous n'objecterons pas le fait qu'on n'a jamais observé de cancer du sein évoluant pendant trente ans en donnant seulement une plaque cutanée d'aspect eczémateux. Nous objecterons simplement l'absence de tumeur sous-jacente dans d'authentiques et incontestables maladies de Paget. Nous ne prendrons pas l'exemple de la localisation mammaire, bien

que nous ayions vainement cherché une tumeur dans le sein de notre malade de l'observation V. On pourrait nous objecter que nous n'avons pas su la trouver. Nous prendrons l'exemple des localisations extra-mammaires.

MM. Pautrier, Lévy et Diss (401) ont tenté de contester celles qui étaient gênantes pour la théorie qu'ils défendaient. Ils se sont donné une peine inutile, car depuis leur publication, d'autres cas, plus complètement étudiés peut-être, leur ont apporté la confirmation de l'existence de maladies de Paget extra-mammaires authentiques, sans aucun cancer sous-jacent. Les cas de M. Yoshida, que nous avons rapportés, comportaient, par exemple, des examens de l'urèthre et des corps caverneux qui furent trouvés sains. Où pouvait bien alors se loger le néoplasme ?

L'étude de ces cas extra-mammaires est évidemment capitale pour juger la théorie. On peut toujours objecter qu'un cancer peut passer inaperçu pendant longtemps dans un sein, il n'est pas possible de prétendre sérieusement qu'il peut échapper pendant des années à des examens cliniques bien faits dans une aisselle, sur une petite lèvre, sur un gland ou alors il faudrait désespérer à jamais du diagnostic précoce du cancer en général !

Des observateurs prévenus l'ont cherché dans des cas qu'ils ont observés et ne l'ont pas trouvé : M. Civatte (479 p. 78) dans un cas vulvaire a fait enlever la glande de Bartholin sous-jacente et l'a trouvée saine, sa malade a parfaitement guéri par des applications de radium et ne présentait aucune récurrence plusieurs années après ; M. G. Milian (30, p. 157) dans un cas de l'ombilic, a également cherché en vain la tumeur sous-jacente et il se demande même quel est le cancer glandulaire qu'on pourrait observer à ce niveau.

On ne voit pas bien quels arguments on pourrait objecter à des constatations si précises. Nous ne voulons pas insister plus longtemps sur ce point. Nous préférons renvoyer le lecteur aux observations que nous avons publiées in extenso dans le Chapitre IV. A notre avis, elles jugent et elles condamnent la théorie.

Aussi nous ne chercherons pas à chicaner quelques observa-

lions à MM. Pautrier, Lévy et Diss (401) qui, pour les besoins de leur cause, se sont évertués à démontrer que beaucoup n'étaient pas des maladies de Paget. Nous sommes d'accord avec eux pour plusieurs et nous le montrons en rejetant définitivement toutes celles qui n'ont pas d'examen histologiques, toutes celles dans lesquelles il n'a pas donné de résultats indiscutables. Nous nous séparons d'eux pour certaines, comme celles, par exemple, de R. Crocker, de Ravogli, de Hartzell et de quelques autres. Mais nous sommes prêt à les leur abandonner s'il le faut. Car, il nous reste suffisamment d'observations très récentes d'auteurs au courant de la question et qui par conséquent n'ont pas manqué de chercher, comme MM. Civatte et Yoshida par exemple, le cancer sous-jacent sans le trouver.

Il nous semble inutile d'insister sur cet argument. Nous mettons les pièces du procès entre les mains du lecteur ; à lui de juger si l'étiquette de maladie de Paget peut être refusée aux observations que nous rapportons et si, ce diagnostic étant accepté, il reste un seul doute en faveur de l'existence d'un cancer sous-jacent.

On peut invoquer d'autres arguments contre la théorie du cancer épidermotrope, ils perdent beaucoup de leur intérêt en regard du précédent. Nous les énumérerons quand même car ils montrent que dans cette question on a peut-être un peu négligé les enseignements de la clinique. Celle-ci nous montre en effet fréquemment des généralisations à la peau d'un cancer sous-jacent, elles ne donnent jamais l'aspect clinique ni les lésions anatomiques de la maladie de Paget. On peut également voir très souvent des cancers évoluer dans un sein, rétracter le mamelon, donner le signe dit de la peau de chagrin ou de la peau d'orange sans qu'aucune altération de l'épiderme apparaisse.

Nous avons voulu, comme M. P. Masson, examiner les mamelons de ces derniers cas. Nous n'en avons peut-être pas examiné un aussi grand nombre que lui, mais nous possédons tout de même ceux de huit opérées, dont deux au moins avaient déjà de la rétraction. De multiples fixations ont été faites immédiatement, nous n'avons rejeté comme fixateur que

l'alcool. Nous avons utilisé les liquides de Bouin, de Hollande, de Zencker, de Helly, pour les fragments de trois pièces, ceux de Bouin, de Tellyesniczky et le formol salé pour une autre, les autres ont été fixées seulement dans le liquide de

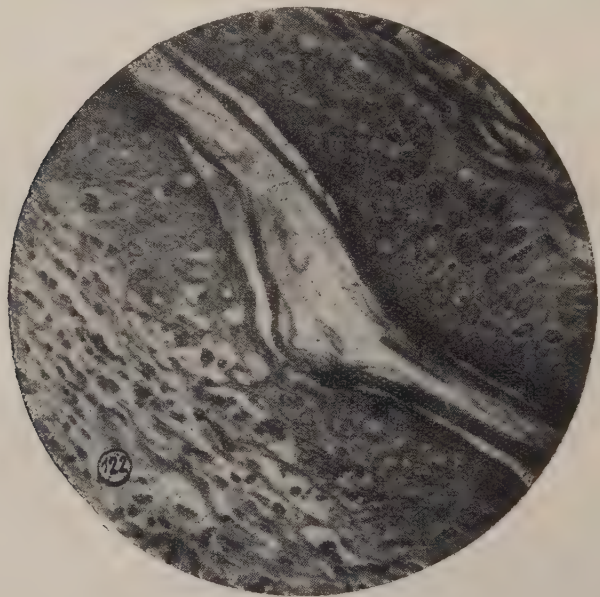


FIG. 50. — Un point des téguments du mamelon d'un sein présentant une tumeur royale de maladie de Recklinghausen dans son auréole. Jeune fille de 16 ans. Très nombreuses cellules en dyskératose. Gross. 210.

Bouin. Un fragment de toutes a été traité par la méthode de Regaud. L'examen des coupes sériées de toutes ces pièces ne nous permet pas d'accepter les conclusions de M. P. Masson. Nous n'avons pas observé d'aspects histologiques qui nous permettent de dire qu'il y avait dans ces cas envahissement de l'épiderme par des cellules cancéreuses émigrées, les coupes de ces mamelons ne différaient en rien de celles des mamelons sains.

Aussi, nous ne pouvons que reprendre ici les objections que nous avons faites, en collaboration avec M. Massia (344) aux conclusions d'un élève de M. P. Masson, M. Ch. Simard qui interprétait comme pathologiques des aspects que nous croyons normaux.

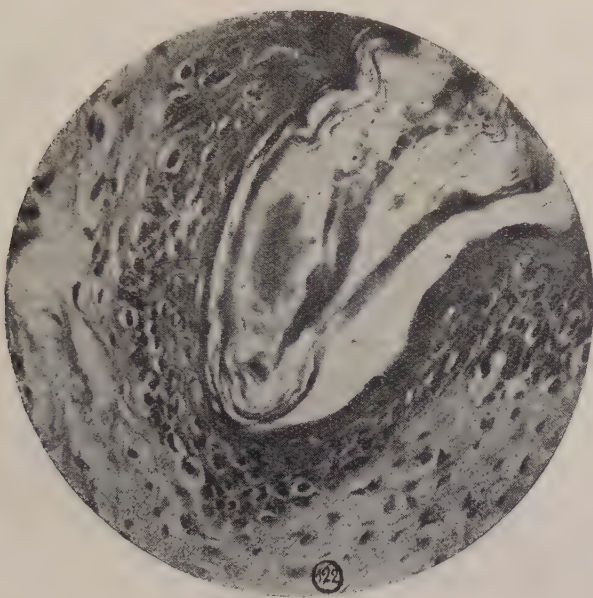


FIG. 51. — Un point des téguments du mamelon d'un sein présentant dans son auréole une tumeur royale de maladie de Recklinghausen. Jeune fille de 16 ans. Très nombreuses cellules en dyskératose. Gross. 210.

M. Simard dit avoir trouvé, lorsque les cancers du sein arrivent sous la peau, des cellules du type Paget dans l'épiderme. On peut voir, dans son travail, des figures qui montrent des cancers même fort éloignés de la couche épidermique, qui donnent dans celle-ci des cellules de ce type, que l'auteur croit pouvoir interpréter comme étant des cellules cancéreuses. Les figures qui illustrent son mémoire nous montrent en effet des cellules de type dyskératosique. Mais nous lui objecterons que

nous croyons avoir démontré qu'il existe des cellules tout à fait semblables dans les seins normaux sans qu'on y puisse trouver le moindre cancer et ceci avec une constance réellement impressionnante.

De plus, ainsi que nous avons eu l'occasion de le dire avec M. G. Massia (341), dans les cas rares de tumeurs bénignes du sein, le fait de cette existence est encore plus démonstratif. Dans un cas de maladie de Recklinghausen (fig. 50 et 51), non maligne, ni dégénérée, dans un autre cas de *molluscum pendulum* du mamelon (fig. 52 et 53), nous avons pu constater sans qu'il existât nulle part de cancer perceptible cliniquement (femmes jeunes d'ailleurs) des cellules du type dyskératosique des plus caractéristiques. Il nous semble qu'au mamelon toute lésion chronique (tumeur bénigne, cancer ou autre) augmente la tendance normale à la multiplication et à l'évolution vers le type parfait des cellules dyskératosiques. En effet, normalement, elles peuvent avoir des aspects divers. Dans les mamelons de femmes âgées n'ayant aucune lésion, elles sont peu modifiées : le noyau est en étoile, parfois réuni à la paroi de la cellule par des travées protoplasmiques. Au début de leur évolution, elles présentent encore tous leurs filaments d'union. Puis, quand la cellule est plus volumineuse, et plus développée, on voit se constituer un grand espace clair, les noyaux sont diversement placés, souvent aplatis contre la paroi cellulaire (réalisant le type de la cellule palléale). Tous ces aspects se rencontrent dans les coupes des mamelons normaux : dans l'épiderme (fig. 32 et 34), dans la paroi des canaux galactophores (fig. 49) et dans celle des canaux des glandes sébacées (fig. 48).

Elles peuvent occuper toute la hauteur de l'épithélium, depuis la couche basale jusqu'à la couche cornée ; on en trouve même qui sont tombées dans la lumière des canaux galactophores. Leur abondance varie avec l'âge, mais il semble que l'existence de lésions sous-jacentes dans le sein (tumeurs bénignes ou malignes) détermine leur multiplication et donne dans ce cas aux téguments du mamelon l'aspect qu'y provoque la sénilité, en même temps qu'elle accentue la tendance vers le type parfait de la cellule dyskératosique.

En résumé, dans l'épiderme sus-jacent aux lésions chroniques du sein, les cellules dyskératosiques sont plus volumineuses et toujours dans leur état de perfection.

Nous ne voulons pas préjuger de leur composition, de leur structure, de leur évolution. Mais nous estimons qu'on peut

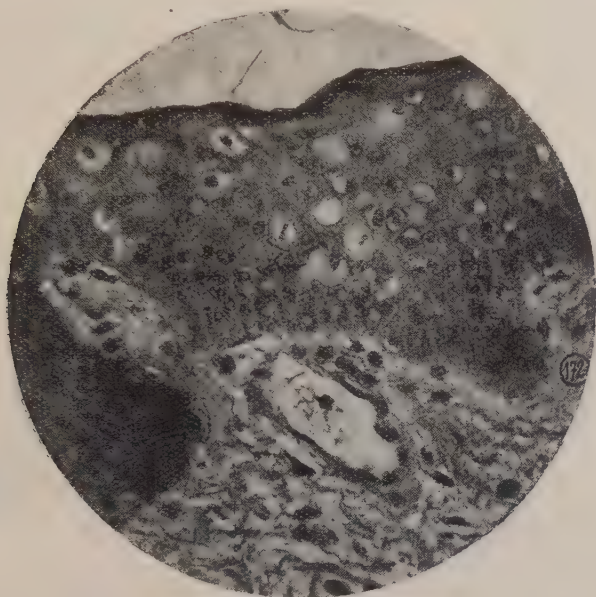


FIG. 52. — Un point des téguments d'une tumeur pédiculée (*Molluscum pendulum*) du mamelon avec grosses cellules dyskératosiques ressemblant à celles de la maladie de Paget. Femme de 38 ans. Pas de grossesses. Gross. 200.

toujours leur conserver leur nom et les appeler dyskératosiques en donnant à ce terme un sens très large.

Nous avons également discuté l'affirmation suivante de M. Simard (p. 73) : « Les cellules de Paget, comme les cellules cancéreuses immigrées, sont volumineuses, pâles, quelquefois monstrueuses, multinucléées et en division. » Ainsi qu'il le dit quelques lignes plus haut, l'auteur assimile la cellule de Paget aux cellules qu'il a rencontrées dans l'épiderme de seins

ayant des cancers profonds. Il ne voit aucune différence entre ces deux catégories de cellules. Nous ne pouvons évidemment que répondre à cette assertion : il n'y a pas de différence entre ces cellules qu'il croit de nature cancéreuse et immigrées de la profondeur et les cellules dyskératosiques que l'on trouvera

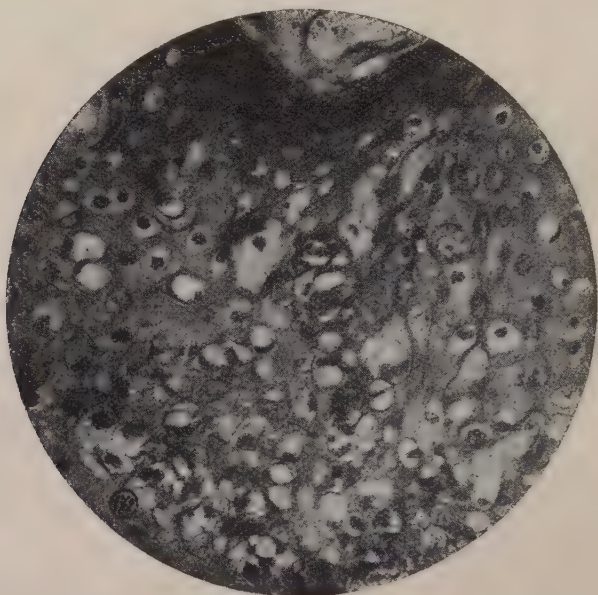


FIG. 53. — Un autre point des téguments d'une tumeur pédiculée (*Molluscum pendulum*) du mamelon avec grosses cellules dyskératosiques ressemblant à celles de la maladie de Paget. Même sujet que la fig. 52. Gross. 200.

toujours dans les mamelons normaux de femmes un peu âgées si on veut bien les chercher ; quant à leur mobilité, nous ne pouvons rien en dire ; dans quelques conditions qu'on les observe, elles semblent surtout arrondies ou légèrement polygonales, les prolongements protoplasmiques qu'il leur décrit, après M. Masson, nous ont toujours échappé.

M. Simard, dans le même article donne encore l'argument suivant en faveur de la théorie épidermotrope : « Puisque les

cellules de Paget se divisent et se trouvent éparpillées dans l'épiderme, il faut qu'elles se meuvent, autrement elles formeraient des agglomérations volumineuses et détruiraient complètement l'épithélium malpighien ».

Nous objecterons à cela que, précisément, dans la maladie de Paget, on arrive à avoir des points complètement remplis de cellules dyskératosiques.

Quant à l'argument histologique qu'il tire de l'étude de ses cas IV et X, nous ne pouvons l'admettre. Il n'existait évidemment pas de lésions cutanées et cependant on trouvait au microscope des images typiques de maladie de Paget. Mais, comme nous l'avons déjà dit plus haut, il faudrait, pour que cet argument ait la valeur que lui prête l'auteur, qu'il puisse nous démontrer que ces cellules sont différentes des cellules dyskératosiques normales sur lesquelles nous avons déjà trop insisté.

En somme, et pour nous résumer, les conclusions de M. Simard (p. 74, au bas) n'auront toute leur valeur que s'il nous démontre que les cellules qu'il appelle « cancéreuses intra-épidermiques immigrées » sont différentes des cellules dyskératosiques normales du mamelon que nous avons décrites.

Il nous semble qu'il y a là matière à recherches très intéressantes.

Nous ne pouvons que reprendre ici la conclusion de notre communication avec M. G. Massia, à l'*Association française pour l'étude du cancer*, conclusion à laquelle M. Simard n'a pas encore répondu :

En attendant, nous ne voyons que deux alternatives : ou bien la cellule caractéristique de la maladie de Paget a un certain nombre de caractères communs avec les cellules dyskératosiques normales que nous avons trouvées en abondance dans les mamelons normaux et alors il devient bien difficile de soutenir l'hypothèse du cancer épidermotrope, ou bien la cellule caractéristique de la maladie de Paget n'a aucun rapport avec ces cellules et la question reste entière, les mêmes théories demeurent en présence, mais les partisans de l'hypothèse du cancer épidermotrope doivent nous démontrer que dans les faits d'envahissement du mamelon sans lésion clinique appa-

rente analogues à ceux de M. Simard, les cellules claires sont bien des cellules cancéreuses immigrées et n'ont rien de commun avec les cellules dyskératosiques normalement rencontrées.

Il faut également, à propos de cette communication de M. Simard, que nous disions quelques mots d'un argument cher aux défenseurs de la théorie de Jacobæus, auquel nous avons d'ailleurs déjà fait allusion : c'est la constatation faite par Borst (57) de l'existence de lésions comparables à celles de la maladie de Paget dans l'épiderme au voisinage des lésions d'un cancer de la lèvre. A notre avis on a beaucoup trop usé de cet argument. Il ne mérite pas cet honneur. En effet, c'est sur la foi d'une description de Heinemann que Borst compare les aspects qu'il a observés à ceux de la maladie de Paget. Il est infiniment probable qu'il n'y a rien de commun entre les gros bourgeons de cellules denses, régulières, fortement colorées, dissociant l'épiderme qu'il a vus et les lésions histologiques de la maladie de Paget. Il faut cesser d'user d'un argument aussi discutable.

En somme et pour résumer tout ce qui précède, la théorie du cancer épidermotrope ne nous a pas démontré

1° Que cliniquement l'extension à la peau d'un cancer profond prenait l'aspect de la maladie de Paget.

2° Qu'histologiquement il réalisait les lésions classiques de cette affection. Nous avons publié, avec M. G. Massia, des documents photographiques qui n'ont pas encore été contestés.

3° Qu'il y avait deux catégories de cellules parmi celles que nous appelons de Darier : les cellules dyskératosiques et les cellules cancéreuses émigrées. On ne nous a jamais montré la migration de ces cellules surprises dans leur trajet entre la tumeur et la couche basale de l'épiderme.

4° Que dans tous les cas de maladie de Paget il existait indiscutablement une tumeur sous-jacente.

La théorie ne nous paraît donc nullement démontrée.

Nous ne croyons pas qu'on puisse défendre également la conception de M. S. Handley (208) dont nous avons parlé déjà deux fois. Nous n'avons jamais rencontré ni dans les descriptions des auteurs, ni dans nos cas personnels, l'oblitéra-

tion des lymphatiques dont il parle. Nous les avons toujours vus au contraire largement dilatés, ainsi que nous l'avons eu l'occasion de le dire (voir Chapitre II, Les altérations vasculaires).

Ce que nous venons de dire de la théorie du cancer épidermotrope nous dispense de nous étendre plus longuement sur la théorie mixte. Ses auteurs eux-mêmes, MM. Arzt et Kren, déclarent qu'elle n'est qu'un compromis. Il est en tout cas fort difficile d'admettre que la maladie de Paget n'est qu'un syndrome que pourraient réaliser des mécanismes divers et que la cellule de Darier est tantôt d'origine épidermique, tantôt d'origine glandulaire profonde. Tout ceci n'est pas conciliable avec l'uniformité des aspects et des caractères cliniques, histologiques et évolutifs de l'affection. Evidemment elle peut prétendre à expliquer les cas extramammaires qui ne peuvent l'être par la théorie de Jacobæus et de Ribbert, mais une théorie pathogénique qui n'explique que quelques cas n'a aucune valeur. Nous ne pouvons pas en accorder plus à la théorie mixte que nous n'en accordons à la théorie du cancer épidermotrope. L'étude impartiale des cas extra-mammaires condamne à notre avis toute théorie invoquant la migration intraépidermique des cellules cancéreuses.

Théorie de la cancérisation cellulaire.

Nous avons dit qu'elle avait d'abord été exprimée par Karg (255) et qu'elle est actuellement défendue par M. Cailliau (93 p. 313 et 479 p. 80). Dans la seconde de ces deux interventions où il exposait ses idées, M. Cailliau déclarait d'ailleurs se rallier à la théorie du cancer épidermotrope et admettre que les cellules dites de Paget par M. P. Masson peuvent venir des canaux galactophores ou de la glande mammaire.

Nous ne discuterons pas ce second point sur lequel nous nous sommes déjà suffisamment étendu.

Quant à la question de la cancérisation cellulaire primitive donnant, après une période de latence plus ou moins longue, la phase de cancérisation tissulaire, ce serait toute la critique

des idées de Borrel qu'il faudrait faire ici. Nous n'avons aucune autorité pour cela et nous laissons à d'autres, plus qualifiés que nous, le soin d'apprécier cette théorie du cancer en général.

Nous nous contenterons donc de faire remarquer que M. Cailliau admet (479 p. 81) que la cellule dite de Paget n'est pas une cellule dyskératosique, sans apporter aucune preuve de cette affirmation. Lui aussi reproche à Darier de n'avoir pas pu montrer la liaison, le chaînon qui devrait exister entre la cellule en ségrégation, la cellule de Paget et le corps rond de Darier, qu'il estime être l'aboutissant terminal du processus (idem, p. 80). Or, préalablement, il affirme qu'il faut distinguer dans la maladie de Paget la dyskératose et le cancer : la dyskératose, lésion accessoire, banale, contingente ; le cancer, lésion primordiale (idem).

A cela nous ne pouvons qu'objecter, comme nous l'avons déjà fait précédemment aux critiques de M. P. Masson à Darier : si l'on veut distinguer deux types, parmi les cellules caractéristiques de la maladie de Paget, il faut donc admettre des formes de passage entre les cellules du type dyskératosique vrai et les cellules malpighiennes normales. Or, jamais nous n'avons trouvé, ni dans les publications de M. P. Masson, ni dans les interventions de M. Cailliau, l'affirmation de l'existence de ces formes de passages. Ils nous disent bien qu'ils affirment l'existence d'authentiques cellules en dyskératoses, mais ils ne nous disent pas pourquoi.

Ni l'un, ni l'autre de ces auteurs, pas plus que M. Ribbert d'ailleurs, n'ont tracé la ligne de démarcation entre les cellules dyskératosiques (pour lesquelles peut-être ils admettent la desmolyse et la ségrégation) et les cellules qu'ils appellent de Paget. Les élèves de M. P. Masson, MM. Kogoj et Simard, ne sont pas plus explicites.

Aussi, nous ferons le reproche aux théories pathogéniques qui nient que toutes les cellules anormales observées dans les lésions de la maladie de Paget soient dyskératosiques, de ne pas nous avoir apporté de définitions nettes et précises. Les discussions pathogéniques resteront toujours vaines et les arguments de laboratoires toujours inférieurs à ceux de la

clinique, tant que les éléments du problème ne seront pas mieux définis.

Théorie de l'affection cancéreuse d'emblée.

C'est la vieille théorie du cancer épidermique transmis en profondeur. C'est la plus logique, la plus conforme aux données de la clinique.

Nous connaissons bien maintenant des formes de cancers cutanés à évolution très lente. L'argument durée ne peut donc être invoqué contre elle, comme il l'a été autrefois par Darier.

C'est la théorie qui explique le plus grand nombre des faits observés, soit cliniquement, soit anatomiquement. Les cas extra-mammaires, qui sont pour nous la pierre de touche de la théorie du cancer épidermotrope, ne font qu'apporter, au contraire, une preuve de plus à la théorie de la maladie cancéreuse d'emblée.

En effet, il est logique d'admettre, étant donné que la glande mammaire résulte embryologiquement d'une dépression épidermique, que la localisation mammaire tire sa gravité plus grande du voisinage immédiat d'une glande de structure histologique voisine de celle de l'épiderme, ou de ses annexes.

Elle explique très bien, également, la destruction du mamelon et l'aspect clinique des lésions.

Mais, affirmer que la maladie de Paget est un cancer, ne suffit pas. Il faut tenter d'expliquer l'allure clinique et l'aspect histologique de ce cancer, qui ne ressemble à aucun autre cancer connu. Ce problème revient, au fond, à déterminer le point de départ du néoplasme.

Ceci a été fait par de nombreux auteurs.

Les uns admettent qu'il s'agit d'un cancer de la peau, mais ils n'ont jamais pu expliquer pourquoi il avait, au mamelon, un allure particulière, pourquoi lorsqu'il se développait en dehors de lui, il conservait le même type.

D'autres ont dit : il s'agit d'un cancer des canaux galactophores, ou de leur extrémité épidermée. Cette théorie ne tient pas un instant devant l'objection : pourquoi a-t-il le même type en dehors du mamelon, en des points où il n'y a plus de canaux galactophores ? Car enfin, on ne peut tout de même pas admettre partout l'existence de mamelons accessoires.

Nous avons proposé, avec M. G. Massia (343), une explication qui nous paraît plus défendable. C'est celle de l'origine sébacée du néoplasme. Lorsque nous disons *sébacée*, nous ne préjugeons pas du tout du point exact dans lequel il prend naissance : glande, col ou canal excréteur, cellules aberrantes dans l'épiderme.

Si l'on examine le problème au niveau du mamelon, comme nous l'avons fait au début de ce chapitre, on voit qu'il n'y a, à ce niveau, comme points de départ possibles d'un néoplasme que : l'épiderme, les canaux galactophores (et leur zone de passage entre l'épithélium cylindro-cubique et l'épiderme), et les glandes sébacées. Les acini glandulaires s'y rencontrant vraiment trop rarement.

Nous avons déjà dit ce qu'il fallait penser de l'épiderme et des canaux galactophores.

Il reste les glandes sébacées. Elles sont là bien spéciales, puisqu'elles ne sont pas annexées à un follicule pileux. Or, les mêmes glandes sans poil se trouvent, comme on le sait, dans le sillon balano-préputial et dans la petite lèvre, zones de localisations extra-mammaires. L'aisselle, le nez, le scrotum, le périnée et la région anale sont riches en glandes sébacées également. On y a décrit les maladies de Paget extramammaires.

Il n'y a pas de glandes sébacées sur les véritables muqueuses, et on ne connaît pas à leur niveau l'existence de la maladie de Paget.

L'histologie montre que ces glandes sébacées ont une allure spéciale au mamelon (et comme nous le dirons plus loin, à la petite lèvre) et surtout que, normalement, on y trouve des cellules qui ont un aspect particulier. Nous les

avons décrites comme dyskératosiques. Nous ne tenons pas spécialement à ce terme, et nous sommes prêt à en accepter un meilleur, répondant mieux aux altérations (ou aux modifications normales) de ces cellules. Mais, qu'on donne à ce phénomène que nous avons signalé le nom qu'on voudra il reste un fait, c'est que, normalement, on trouve dans le mamelon, au niveau de l'épiderme, des canaux d'excrétion des glandes sébacées, de la partie épidermée des canaux galactophores, des cellules qui ont une allure spéciale. Il y a là des zones qui, normalement, ont un aspect particulier.

Leur existence explique-t-elle celle de la maladie de Paget ? Il faudrait pour cela prouver l'identité de la filiation des cellules que nous avons décrites et des cellules de Darier. Nous n'avons jusqu'à maintenant pas pu mettre les graisses en évidence dans nos cellules. Nous avons dit dans le premier paragraphe de ce chapitre que nous avons également échoué pour le glycogène. Rien ne nous permet donc actuellement de soupçonner qu'il existe un rapport quelconque entre les deux catégories de cellules.

La présence dans les lésions de la maladie de Paget des cellules de Darier n'est-elle que l'exagération sous l'influence de la néoplasie d'un phénomène normal ? Nous ne pouvons faire aucune réponse à cette hypothèse actuellement.

On ne peut pas en faire non plus à celle de la diffusion dans l'épiderme de cellules cancéreuses venues des glandes sébacées ou à celle de la cancérisation concomittante des glandes sébacées et des cellules de l'épiderme, rappelant le mode de naissance des organes sébacés.

En tout cas, l'hypothèse de l'origine sébacée de la maladie de Paget nous paraît défendable. Un néoplasme né au niveau du col des glandes sébacées ou dans leur zone d'aboutissement dans les galactophores peut s'étendre à la fois dans l'épiderme le détruisant et le refoulant et dans les canaux galactophores, gagnant ainsi la glande mammaire. Extension parallèle ou plus active dans un seul sens, ce qui expliquerait les cas à évolution très rapide et les cas à évolution extrêmement lente. Le cancer sous-jacent ayant un type spécial étant donné

son origine. C'est le cancer des dyskératoses, si particulier avec son centre dégénéré rappelant le mécanisme de sécrétion des glandes sébacées (planche I, fig. 2).

Même lorsqu'il n'a pas ce type, le cancer sous-jacent à une maladie de Paget du mamelon nous a paru avoir une allure particulière, au moins dans un de nos cas. A première vue, l'aspect histologique de la tumeur est celui d'un cancer du sein du type habituel, mais à un examen plus attentif, on constate que le néoplasme est composé d'une série de petits lobules formés par des cellules nettement plus volumineuses que celles des épithéliomas habituels d'origine glandulaire. On trouve parfois, d'autre part, des cellules dégénérées au centre de ces lobules, ce qui, pour nous, est une des caractéristiques du cancer des dyskératoses. Si, dans les coupes de la tumeur, on ne voit qu'un nombre restreint de cellules claires du type dyskératosique, dans les ganglions, par contre, ou dans les récidives ganglionnaires, ces cellules sont beaucoup plus nombreuses et plus typiques. On peut noter, en plus, que souvent, aussi bien dans la tumeur du sein que dans les ganglions, les lobules, rétractés par la fixation, laissent une ligne claire entre eux et le tissu fibreux périphérique. Enfin, cette forme spéciale en petits lobules est souvent observée dans les cancers des dyskératoses indubitables qui, habituellement, donnent les gros nodules arrondis typiques.

Il semble donc que, dans notre cas tout au moins, il s'agisse plutôt d'un cancer un peu spécial que du cancer habituel du sein à point de départ mammaire.

D'ailleurs, ce que l'on sait maintenant de l'évolution des cancers, nous permet d'expliquer certains cas où le cancer sous-jacent, greffé sur le néoplasme primitif, ne revêtit pas le même type que lui.

Les cas extra-mammaires ne s'inscrivent pas contre cette hypothèse. Nous avons suffisamment insisté sur les altérations sébacées signalées par les auteurs pour nous dispenser d'y revenir.

Les altérations des canaux galactophores vues par Lecène (292) (et in thèse de Mlle Dobkevitch, 138, p. 41), par MM.

Cheatle (92) et Charteris (89), ne s'inscrivent pas non plus contre cette hypothèse, étant donné ce que nous avons dit dans le premier paragraphe de ce chapitre sur leurs relations anatomiques.

Il est banal d'observer la continuité des lésions épidermiques et des lésions des galactophores. C'est un fait signalé depuis longtemps. Nous en avons donné une microphotographie (fig. 13). Lecène a insisté récemment sur la continuité des lésions des canaux galactophores tout le long de ceux-ci et jusqu'aux acini (292, p. 147). M. Cheatle (92) a même signalé des lésions isolées des galactophores, tout à fait identiques à celle de la maladie de Paget, mais évoluant sans les lésions mamelonnaires qui les décèlent cliniquement. Tous ces faits s'expliquent très bien dans notre hypothèse par la continuité de ces organes avec les glandes sébacées, origines de la néoplasie.

TROISIÈME PARTIE

LA MALADIE DE BOWEN

CHAPITRE PREMIER

Historique.

L'affection actuellement connue sous le nom de maladie de Bowen a été isolée et décrite en 1912. Il est possible d'ailleurs qu'antérieurement elle ait déjà été observée et même classée comme espèce morbide nouvelle. Nous avons, en effet, trouvé dans la littérature une observation de E. Besnier et H. Hallopeau publiée en 1902 (50) qui pourrait bien être considérée comme celle d'une maladie de Bowen avant la lettre. Les auteurs se déclaraient incapables de classer cette forme nouvelle de néoplasme et insistaient sur le fait qu'elle avait de frappantes analogies avec la maladie de Paget. Ils concluaient ainsi : « C'est donc dans le sens de cette maladie ou d'une altération très voisine que nous aurions tendance à nous prononcer. » Des préparations histologiques faites par Sabouraud furent examinées par Darier dans le compte rendu duquel on lit que : « l'épiderme est épaissi en nappe... on rencontre un certain nombre de cellules dégénérées, d'apparence encapsulée (corps ronds) et, plus haut, des corpuscules cornés arrondis et nucléés, mais en petit nombre. » Sa conclusion était la suivante : « En somme, les lésions sont celles d'une *dyskératose*, mais

elles ne correspondent exactement ni au type de la maladie de Paget ni à celui de la psorospermose folliculaire végétante. C'est un type nouveau de dyskératose se rapprochant, comme les maladies que je viens de citer, des épithéliomas superficiels. » (50, p. 225 bas). Besnier concluait très nettement en faveur d'une espèce morbide nouvelle (p. 226).

Ce cas constitue très probablement le premier cas publié (') avec la première description clinique et le premier examen histologique. Mais, nous ne voulons pas insister plus sur ce point, en effet, c'est en vain que nous avons cherché dans les publications de Darier relatives à la maladie de Bowen, une allusion à cette observation qu'il devait pourtant avoir présente à l'esprit. Nous n'en avons trouvé aucune ; il dit bien avoir observé deux cas avant les publications de J. F. Bowen, mais il rapporte ensuite deux observations de 1912 et de 1913 (117, pp. 452 et 454).

Nous continuerons donc à considérer comme les premiers cas ceux de la première publication de J. F. Bowen (61) qui isolait l'affection.

C'est en 1912 que le dermatologiste américain attira l'attention sur une dermatose qu'il qualifiait de précancéreuse, qui différait des formes ordinaires de l'épithélioma cutané par son évolution clinique et par sa structure histologique. Il se basait sur cette dernière, qui lui montrait une analogie avec la maladie de Paget, pour qualifier la dermatose nouvelle de précancéreuse. Darier fait justement remarquer (117, p. 451, en haut) : « Il est très remarquable, et tout à l'honneur de la sagacité de Bowen, que cet auteur ait d'emblée compris que la dermatose qu'il étudiait était précancéreuse... car dans ses deux cas personnels, il n'y avait pas encore d'évolution maligne. » Et Darier cite en renvoi le texte de Bowen : « As yet no signs of malignancy have appeared in theses cases. It can hardly be doubted that such a sequel is imminent. »

(') M. Delbanco rattache (130) à la maladie de Bowen une observation publiée par P. G. Unna, en 1897, sous le nom de *Carcinoma serpiginosum multiplex*.

Cet article était accompagné d'une photographie (") et de quatre microphotographies.

Il ne donnait aucun nom à l'affection qu'il décrivait et c'est Darier qui, en 1914 (117) propose de lui attribuer le nom de *dermatose précancéreuse de Bowen*. Le terme de *maladie de Bowen* a prévalu à l'usage.

En 1914, Darier consacre à l'affection nouvelle un remarquable article, auquel nous avons déjà fait allusion ci-dessus. Il donnait les résumés des deux observations de J. F. Bowen et apportait trois observations nouvelles : deux personnelles et une de M. Danel. Il étudiait complètement la symptomatologie et l'anatomie pathologique de la maladie. Il concluait à sa nature précancéreuse et il la faisait entrer dans le cadre des *dyskératoses* à côté de la maladie de Paget. « Au total, la dermatose de Paget et la dermatose de Bowen occupent une place à part parmi les affections précancéreuses de la peau ; il existe entre elles à la fois de grandes ressemblances d'évolution et de structure, et aussi des différences non moins accentuées. » Il proposait de lui attribuer soit, comme nous l'avons déjà dit, le nom de *dermatose précancéreuse de Bowen*, soit un nom qui rappelle à la fois ses caractéristiques histologiques et cliniques, tel que *dyskératose lenticulaire et en disques*.

L'année suivante (décembre 1915), un nouveau cas est publié par Bowen (63).

Ils vont ensuite se multiplier, et l'affection sera signalée et étudiée un peu partout.

En janvier 1920, Bowen fait connaître, dans les *Archives of Dermatology and Syphilology* (63 bis), la suite évolutive de deux de ses cas personnels, terminés par cancérisation. Un peu auparavant (en février de la même année), Darier avait rapporté (120) un cas tout à fait remarquable de localisation au visage, à propos duquel il étudie plus spécialement la phase dite cancéreuse de la maladie.

(") Cette photographie est reproduite dans l'article de Darier (117) fig. 1, p. 453.

Dans cette même année 1920, Darier publie ses travaux sur le cancer des dyskératoses (118 et 119) dans lesquels il affirme de nouveau la nécessité de rapprocher les deux affections dyskératosiques de Paget et de Bowen, étant donné l'analogie clinique et histologique des cancers auxquels elles aboutissent.

Jusqu'en 1921, on ne connaissait que les localisations cutanées de l'affection. M. Jessner révèle l'existence d'une maladie de Bowen des muqueuses (247). Il l'avait observée sur la face interne du prépuce. L'année suivante, MM. Hudelo, Oury et Cailliau publient l'observation d'un cas localisé à la muqueuse vulvaire (233).

C'est en 1923 que paraît, à notre connaissance, le premier travail d'ensemble sur la localisation cutanée. Il est dû à M. C. Ducrey (150), qui réunissait dix-huit cas déjà publiés auxquels il ajoutait deux cas personnels. Mais, sous le titre de « *La dermatosi precancerosa del Bowen* », l'auteur étudiait, dans son travail, bien d'autres affections précancéreuses : la kératose sénile, la séborrhée sénile, la verrue séborrhéique, les cornes cutanées, la *leucoplasia oris*, les lésions précancéreuses vulvaires, l'érythroplasie de Queyrat, le *xeroderma pigmentosum* et même le développement du cancer sur l'eczéma, le psoriasis, les cicatrices, le lupus, la syphilis, la tuberculose, les lésions d'origine chimique ou physique (rayons X). Si bien que la partie de son livre consacrée à la maladie de Bowen est finalement d'une importance plus modeste qu'on pourrait le croire à première vue. Mais, l'étude clinique que fait M. C. Ducrey de la maladie de Bowen est remarquablement complète et précise, l'anatomie pathologique est minutieusement étudiée. D'autre part, ce travail est illustré de très belles planches donnant une idée très exacte des lésions cliniques ; celles qui sont consacrées aux lésions anatomiques sont malheureusement moins démonstratives, elles laissent même planer un doute sur le diagnostic fait par M. C. Ducrey dans ses deux cas personnels, au moins pour certaines des lésions de ses malades. Maintenant que nous commençons à bien connaître certains aspects spéciaux que peuvent revêtir les épithéliomas pagetoïdes du fait de la pré-

sence de cellules du type dyskératosique en abondance (162 et 439), nous pouvons nous demander si les cas observés par M. C. Ducrey n'appartenaient pas à cette catégorie d'épithéliomas baso-cellulaires. (')

L'année suivante, un autre travail d'ensemble paraît sur la localisation muqueuse. C'est la thèse de M. L. Richon (426) dans laquelle cet auteur réunissait trois observations qu'il croyait être les premières. En réalité, il s'agissait là des trois premières observations françaises, car l'article de M. Jessner (247) avait échappé aux recherches de M. Richon.

Depuis ce moment, les cas publiés se sont multipliés partout. M. Yoshida a donné récemment (559) une statistique dans laquelle il réunit trente-huit observations, vingt-trois concernant des femmes et les quinze autres des hommes. L'âge moyen oscille autour de soixante ans, la durée moyenne de l'affection est de onze ans. Sur ces trente-huit cas, il y en a cinq qui avaient été observés sur les muqueuses. On rencontrerait donc la maladie de Bowen sur ces dernières dans 13 % des cas.

Nous avons fait, en collaboration avec MM. Nicolas et Massia (387) une étude critique de cette statistique, inexacte pour quelques cas et incomplète pour un certain nombre d'autres. En la modifiant et en la complétant par les cas publiés depuis son établissement, nous arrivions à un total de quatorze localisations muqueuses sur soixante-quatre observations. soit à une proportion de près de 22 %. Nous faisons remarquer que, l'attention des auteurs étant attirée depuis 1912 sur la localisation cutanée et seulement depuis 1921 sur celle des muqueuses, il n'était pas téméraire de penser que cette proportion s'élèverait dans l'avenir et que, d'ailleurs, si l'on tenait

(') Darier fait très justement remarquer (129, p. 299) : « Il est inexplicable que des auteurs étrangers, italiens notamment, continuent à confondre ce type morbide avec l'épithélioma pagétoïde. » Nous aurons l'occasion de dire plus loin que les observations de MM. Morrow et Lee, Sequeira et Turnbull, Sutton, Martinotti, présentées comme étant celles de maladies de Bowen ne concernent pas du tout cette affection.

compte des trois cas nouveaux que nous apportions dans ce travail, cette proportion dépassait le quart.

Nous ne recommencerons pas ici les mêmes calculs. Certains cas nous avaient échappé lors de la rédaction de ce travail, les chiffres ci-dessus pourraient donc être modifiés. Mais ainsi que nous le faisons remarquer dans des chapitres précédents (II^e partie, chap. III, § Evolution et chapitre IV), ce genre de recherches est de peu d'intérêt : une étude plus attentive des observations que nous avons pu dépouiller, et très peu nous ont échappé, nous a montré que certains cas n'avaient pas été étudiés histologiquement et que d'autres étaient contestables. Il est donc vain d'établir, à l'aide de pareils documents, des chiffres moyens qui ne peuvent qu'encombrer la littérature. Un travail semblable n'aurait de valeur qu'après un élagage préalable analogue à celui que nous avons tenté pour les localisations extra-mammaires de la maladie de Paget. Mais, ce qui est possible lorsqu'il s'agit d'un nombre restreint de cas, devient impossible lorsque ceux-ci se multiplient ainsi que cela se produit pour la maladie de Bowen.

Il ressort néanmoins très nettement de l'examen des observations que nous avons dépouillées et qui nous ont paru authentiques, que cette affection atteint surtout, et presque exclusivement, les gens âgés et à peu près également les deux sexes et que son évolution est très longue.

CHAPITRE II

Etude clinique de la maladie de Bowen de la peau.

Darier, dans son *Précis de Dermatologie* (2^e édition, 1918, p. 248), définit ainsi la maladie de Bowen de la peau, définition que reprend d'ailleurs L. Brocq (69) : « Elle se présente sous forme de disques lenticulaires ou nummulaires, puis de placards de forme irrégulière, surmontés d'épaisses squames-croûtes ; les éléments généralement multiples, non symétriques, peuvent siéger n'importe où. On peut rencontrer aussi des taches atrophiques, d'aspect pagétoïde. » Dans cette courte définition, tous les caractères cliniques de l'affection se trouvent résumés, l'indication d'une seconde forme clinique, qu'on a peut-être un peu négligée jusqu'à ce jour, y figure également.

Depuis la première description de Bowen, en 1912, et depuis le mémoire fondamental de Darier, en 1914, les nombreuses observations publiées montrent que l'affection peut siéger n'importe où sur les téguments. Ce point ressort nettement des tableaux récapitulatifs qui figurent dans le livre de M. C. Ducrey (150, p. 68 à 71) et dans le mémoire de M. S. Yoshida (559, p. 99 à 101).

Dans ce dernier, en particulier, ces tableaux montrent que la maladie a été observée sur la tête et la face (MM. Balina 26, Gutmann 205, Throne 515, Königstein 270, Grütz 204, Unna 527 bis) ; le tronc (Bowen 61, Langer 285, Ormsby et Mitchell 395, Yamamoto 552, Back 25, Jadassohn 243, Lenz 297, Carol 82, Terletzki 509) ; l'abdomen et le bas ventre (Königstein) ; les membres (Bowen, Darier 117, MM. Danel 109, Yamamoto, Delbanco 130, Fraser 181) ; dans certains cas même, elle était généralisée au corps tout entier (MM. Pautrier 398, Sparaccio 484, Fraser). Nous n'insisterons pas plus sur ce point pour les raisons que nous avons déjà données à propos d'autres statistiques, dans les chapitres précédents. Nous ne pouvons admettre tous ces cas comme authentiques. Dans les deux mémoires que nous venons de citer, par exemple, les auteurs font état des observations de M. Korsbjerg (272) et de M. Rash (414) qui ne comportent pas d'examen histologique, et de celles de MM. M. Morrow et Lee (374), de MM. Sequeira et Turnbull (472), de M. Sutton (500) et de M. Martinotti (336), dans lesquels on trouve des examens histologiques révélant qu'il s'agissait, dans ces cas, d'épithéliomas basocellulaires, parfois associés à des épithéliomas spino-cellulaires (MM. Sequeira et Turnbull).

On la rencontre chez des sujets adultes de tous âges : les plus jeunes malades observés avaient 28 ans (M. Buschke, 79) et même 26 ans (M. Langer, 285) ⁽¹⁾, le plus âgé en avait 83 (M. Pringle), mais c'est après la quarantaine qu'elle se présente avec le maximum de fréquence. M. Yoshida (559) assigne l'âge de 47 ans comme âge moyen de début, sa statistique donne celui de 60 ans.

Les deux sexes sont à peu près également atteints : seize hommes contre vingt-trois femmes dans la statistique de M. S. Yoshida (569, p. 101), qui est d'ailleurs incomplète, ainsi que

⁽¹⁾ Dans son *Précis de Dermatologie*, Darier écrit : « On l'a vue débiter, sans préférence de sexe, entre l'âge de vingt et soixante-neuf ans, en n'importe quelle région des téguments. » (123, p. 298). Nous n'avons pas réussi à retrouver l'observation du sujet âgé de 20 ans, auquel il fait allusion.

nous l'avons déjà dit précédemment. Cette opinion n'est d'ailleurs pas celle de l'auteur japonais, qui estime qu'il y a deux fois plus de femmes atteintes que d'hommes. Par contre, M. F. Fraser estime que les deux sexes sont également atteints.

Dans tous les cas, l'affection, quelle que soit sa forme clinique, se présente avec un certain nombre de caractères constants. Nous ne pouvons mieux faire, pour les résumer, que de citer le texte même du *Précis de Dermatologie* de Darier (123, p. 298) : « Les taches sont distribuées comme au hasard, sans symétrie, au nombre de quelques unités à une vingtaine. Leur apparence est disparate ; ce sont des papilles lenticulaires, peu squameuses, ressemblant à ce que seraient des papules géantes de lichen plan, ou des disques nummulaires, d'un rose terne, recouverts de squames croûtes, peu infiltrées, non prurigineux. Par leur extension et leur confluence, ces éléments donnent lentement lieu à des placards, de contour polycyclique ou irrégulier, dont la persistance est indéfinie. »

Les sensations éprouvées par les malades sont très variables. Certains n'en accusent aucune. D'autres ressentent des démangeaisons, plus ou moins vives, parfois même intenses, plus rarement une impression de brûlure. Ces sensations peuvent d'ailleurs s'atténuer avec le temps et disparaître.

Nous ne croyons pas que l'on puisse continuer à donner une description univoque des lésions, description qui pourrait s'appliquer à tous les cas. Ainsi que nous le faisons remarquer dans un article récent, écrit en collaboration avec M. G. Massia (342), on peut observer des modifications régionales des lésions (régions des plis) et également des formes croûteuses hypertrophiques. Nous envisagerons donc l'étude clinique de lésions, d'une façon qui n'est peut-être pas classique, mais qui, à notre avis, se rapproche plus de la réalité clinique. Nous serons amené ainsi à considérer une forme papulo-squameuse qui est la forme habituellement décrite, une forme papulo-croûteuse ou hypertrophique, une forme atrophique ou pseudo-cicatricielle, et une forme suintante ou macérée. Nous nous réfugierons, d'ailleurs, derrière la haute autorité de Darier, qui a implicitement indiqué toutes ces formes, sauf pourtant la dernière, dans son mémoire de 1914 (117), pour nous justifier de procéder ainsi.

Forme papulo-squameuse.

C'est la forme qui est décrite classiquement par les auteurs.

Elle est caractérisée par l'existence, en un ou plusieurs points des téguments, d'une éruption d'éléments arrondis papulo-squameux lenticulaires, nummulaires ou en disques, qui tendent à se grouper ou à confluer en placards. Il peut n'y avoir qu'un foyer unique ou, au contraire, des foyers multiples, sans aucune tendance à la symétrie. Il nous a semblé que le foyer unique était le cas le plus fréquent.

La lésion initiale siège généralement en peau saine, mais on peut également observer des éléments typiques sur un fond érythémateux, ce qui n'est à vrai dire pas très fréquent. Dans tous les cas, ils sont très nettement circonscrits, papuleux, formant une saillie infime ou, au contraire, plus accusée (de un à plusieurs millimètres). Leur surface est plane, parfois déprimée en son centre, ou bien, au contraire, un peu villeuse ou papillomateuse. Leur teinte est variable, depuis la coloration à peine plus foncée que celle de la peau saine environnante ou le rose terne, jusqu'au rose vif ou même les teintes du cuivre. Il n'y a pas de halo congestif à la périphérie.

L'épiderme corné est épaissi, on note l'existence de squames blanchâtres, disséminées à la surface, avec, parfois, une très fine collerette squameuse en bordure. Parfois, les éléments deviennent franchement hyperkératosiques et se couvrent d'une carapace de squames cornées sèches. Dans ce cas, si celles-ci sont enlevées, par le grattage, le frottement des vêtements ou l'application de topiques émollients, elles laissent voir une surface rosée, humide et suintante, lisse, granuleuse ou plus rarement bourgeonnante, qui, abandonnée à elle-même, ne tarde pas à se recouvrir d'une nouvelle couche d'hyperkératose et l'évolution recommence.

Ces lésions, comme celles de la maladie de Paget, tolèrent admirablement tous les topiques qu'on peut leur opposer, même les plus irritants, ainsi que nous l'avons observé dans certains de nos cas personnels.

Nous avons eu l'occasion d'étudier plusieurs malades porteurs de lésions rentrant dans le cadre de la description précédente.

OBSERVATION XXIII (*Personnelle*, 342). — Ch... Henri, 52 ans, se présente en juin 1928 à la Consultation externe de la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille. Il vient consulter pour une lésion siégeant sur la région thoracique postérieure droite.

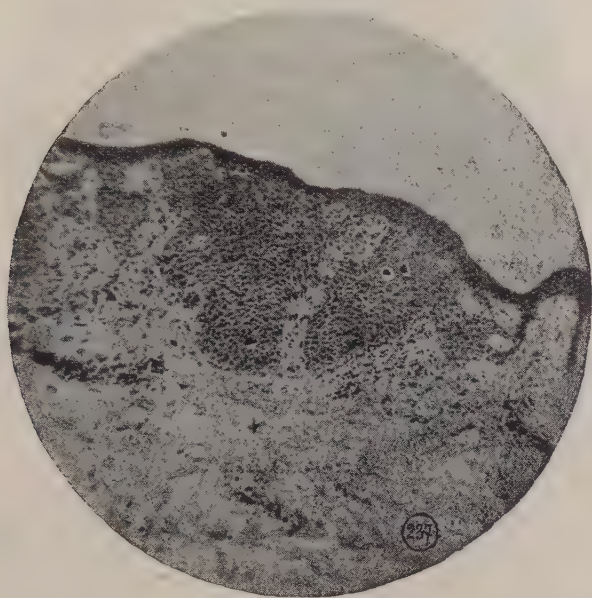


FIG. 54. — Biopsie du malade de l'observation XXIII. Remarquer l'épaississement brusque de l'épiderme et les grandes cellules claires. (Gross. 60 diam.).

Dans ses antécédents, on note qu'il a toujours joui d'une excellente santé. Il s'est marié à vingt-deux ans, il a deux enfants qui sont bien portants. Il nie l'éthylisme et la syphilis. Il se plaint depuis quelques années de souffrir du foie (région vésiculaire).

L'affection pour laquelle il vient consulter a débuté, il y a dix ans, par un petit « bouton » qui n'a pas tardé à s'entourer d'autres

éléments. Il ne peut préciser le mode d'envahissement des lésions, mais il semble bien qu'il ait été graduel et insensible.

A l'examen, on remarque dans la région thoracique postérieure droite, dans un espace intercostal, un placard constitué par de petits éléments géométriques, ovales, discoïdes ou rectangulaires,

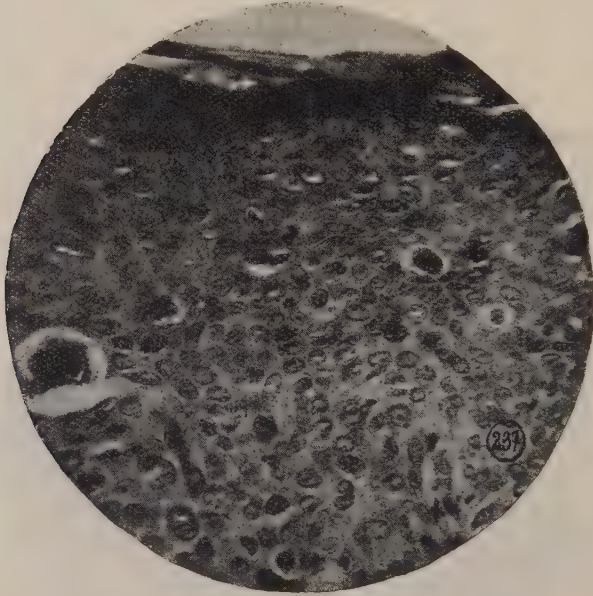


FIG. 55. — Un point de la préparation précédente à un plus fort grossissement (210 diam.). Les cellules dyskératosiques.

d'aspect lichénoïde. Cette lésion est très légèrement squameuse. Mais surtout elle est très hyperkératosique. Les bords du placard sont nets, mais forment un contour irrégulier. Il n'y a pas d'infiltration profonde.

Le malade accuse localement un prurit assez marqué, diurne seulement. Il ne ressent aucune douleur.

Le revêtement kératosique tombe spontanément tous les quinze jours environ.

On fait le 24 juin une biopsie de la lésion. Devant les résultats qu'elle fournit, on décide de faire l'ablation totale et immédiate du placard (9 juillet).

L'examen des préparations histologiques de la biopsie montre que la lésion se présente sous forme d'une transformation de l'épiderme en une masse épaissie, irrégulière, à bourgeons profonds et massifs, composés de cellules serrées, à protoplasme relativement minime, se manifestant surtout par leurs noyaux (fig. 54). Mais on voit assez nettement les filaments d'union. On trouve d'assez nombreuses cellules à noyau rétracté, à protoplasme clair ou granuleux, toujours augmentées de volume. Mais ceci de façon très variable : certains de ces corpuscules atteignent une taille énorme, six ou huit fois la grosseur d'une cellule normale (fig. 55), alors que d'autres gardent la taille des cellules environnantes. On constate une infiltration à plasmocytes et à mononucléaires assez discrète. La couche granuleuse est nettement marquée et hypertrophique.

Chez la malade de l'observation suivante, la lésion était unique et de dimensions très réduites.

OBSERVATION XXIV (*Personnelle*, 342, en partie). — Mme J... vient à la consultation externe de la Clinique Dermatologique de l'hôpital de l'Antiquaille, pour une lésion siégeant à la partie inférieure de la joue gauche et remontant à plusieurs années.

Elle présentait sur la partie inférieure de la joue gauche, au-dessus du maxillaire, une lésion isolée, de la grandeur d'une lentille, qui, à première vue, ressemblait à un épithélioma baso-cellulaire.

Cette lésion était à peu près circulaire, légèrement saillante, de teinte rose sombre, à bord net, légèrement saillant. Sa surface présentait une grosse hyperkératose. Elle était ferme au toucher.

Il n'y avait pas de réaction ganglionnaire perceptible.

On décide de faire immédiatement une ablation totale de la lésion, qui est fixée entièrement pour l'examen histologique.

Celui-ci montre qu'il s'agit d'une maladie de Bowen (fig. 56). En effet, l'affection se présente sous forme d'une lésion assez minime, très hyperkératosique et un peu papillomateuse. Au-dessous de la couche d'hyperkératose, l'épiderme malpighien est formé de cellules serrées, à protoplasme très réduit (fig. 57), où il est

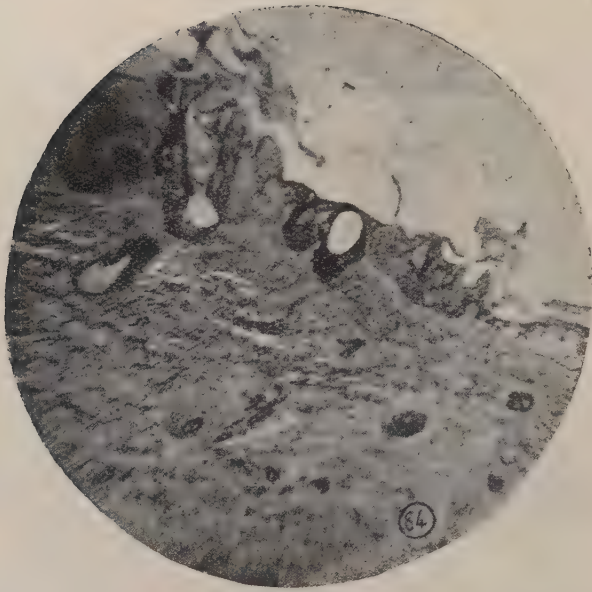


FIG. 56. — Vue d'ensemble à un faible grossissement (15 diam.) des lésions présentées par la malade de l'observation XXIV. Remarquer à droite l'aspect spécial donné par la dégénérescence sébacée. Gross. 10.

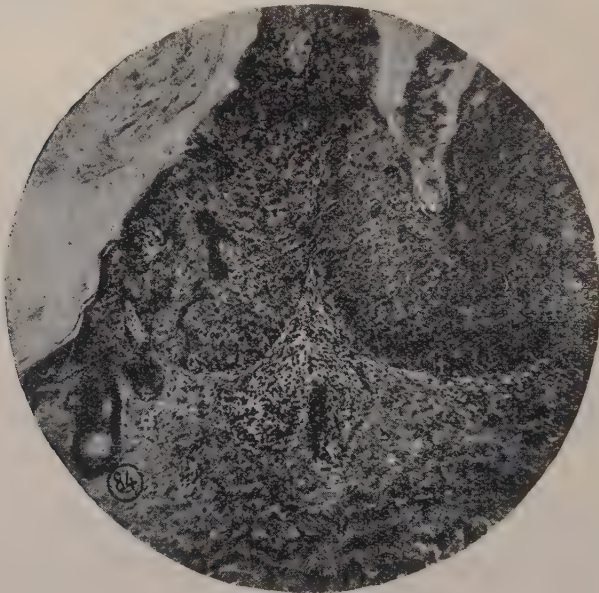


FIG. 57. — Un point de la préparation précédente à un plus fort grossissement (60 diam.).

assez difficile de constater de rares filaments d'union. La partie qui remplace l'épiderme est épaissie, ayant deux ou trois fois l'épaisseur de l'épiderme normal. Cette lésion envoie dans la profondeur des bourgeons irréguliers. En certains points, toutes les cellules ont subi une dégénérescence spéciale : le protoplasme en est clair, parfois sillonné d'un réseau mal colorable, avec, au centre, un noyau plus ou moins déformé et rétracté.

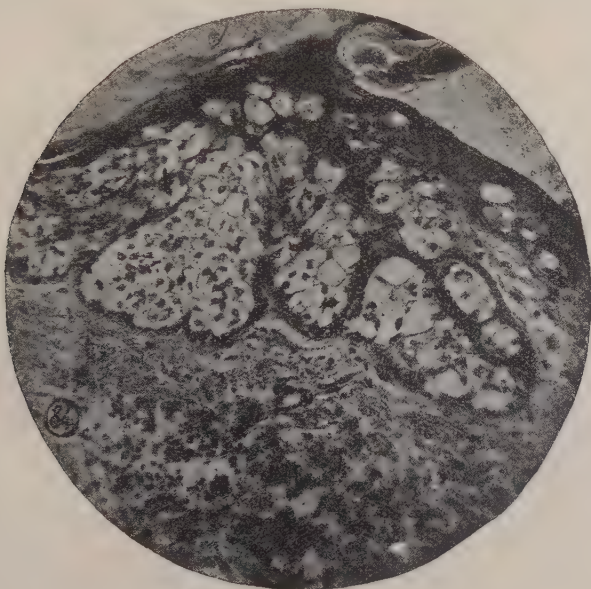


FIG. 58. — Un point de la fig. 56 à un plus fort grossissement (110 diam.) pour montrer la dégénérescence sébacée.

Sur les bords de la lésion, on voit l'épiderme sain beaucoup plus mince, mais contenant quelques cellules claires, à noyau rétracté sur l'un des côtés. Fait extrêmement curieux, tout l'épiderme a subi cette dégénérescence: les cellules sont réduites à de grandes cavités complètement claires, présentant souvent même un réseau de substances non colorables à leur intérieur. Au centre, il y a en général un noyau plus ou moins déformé. Ces cellules ressemblent exactement à des cellules de glandes sébacées en acti-

vité. Il semble que là l'épiderme ait subi en grande partie une sorte de dégénérescence sébacée (fig. 56 et 58).

Sous la lésion, il existe une infiltration à plasmocytes, souvent en petites masses ou en petits nodules.

Au contraire, dans le cas suivant, les lésions étaient multiples comme chez le premier malade. Elles étaient groupées en placards et rentraient absolument dans le cadre de la description clinique que nous avons donnée précédemment.

OBSERVATION XXV (*Personnelle*, 342, en partie). — M. B... est un malade de clientèle privée, qui nous est envoyé pour que nous pratiquions une biopsie. Il est âgé de cinquante ans et présente depuis plusieurs années, sans qu'on puisse préciser exactement depuis combien de temps, des lésions érythémato-squameuses sur la région sternale inférieure.

Ces lésions siègent en peau saine ou sur un fond érythémateux bien limité. Elles n'ont pas de halo congestif périphérique. Elles sont toutes très nettement circonscrites et légèrement saillantes (1 à 2 millim.). Elles sont planes ou légèrement déprimées au centre. Elles sont de teinte cuivrée. Elles sont fermes au palper. A leur niveau, l'épiderme est épaissi. Elles sont recouvertes de squames blanchâtres, cornées, sèches, peu adhérentes, laissant au-dessous d'elles une surface rosée, lisse. Elles se groupent en un placard à contour polycyclique, à fond érythémateux, à bord net.

Tous les traitements locaux prescrits au malade ont échoué. On nous l'envoie avec le diagnostic de maladie de Bowen qui est confirmé par la biopsie. Nous n'avons pu savoir ni le traitement qui fut appliqué dans ce cas, ni ce que le malade était devenu.

L'examen microscopique des préparations histologiques provenant de la biopsie montre que l'épiderme est remplacé par des placards cellulaires qui gardent vaguement la forme des bourgeons interpapillaires, mais qui sont hypertrophiques (fig. 59). Ces masses sont composées de cellules à protoplasme excessivement réduit, montrant surtout des noyaux serrés, très colorables. Les ponts intercellulaires sont rares, mais peuvent cependant être constatés. On y voit, en outre, d'assez nombreuses cellules anormales isolées, par-

fois pourtant groupées par deux ou trois cellules plus volumineuses, qui alors sont souvent claires avec, à leur intérieur, des débris de noyau encore colorables ou bien qui sont remplies seulement d'une substance claire non colorable. Enfin, parfois on rencontre des cellules plus volumineuses qui sont remplies d'une substance

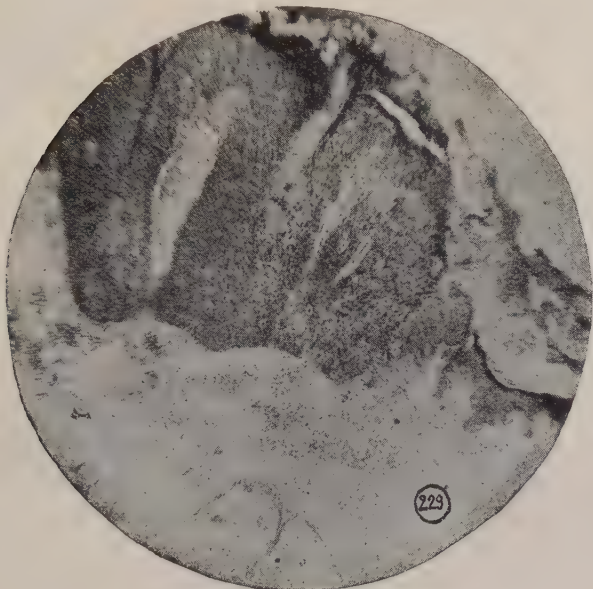


FIG. 59. — Biopsie du malade de l'observation XXV (Gross. 20 diam.)
Hyperplasie malpighienne exagérant l'aspect des bourgeons
interpapillaires.

qui semble nucléaire et qui se colore assez vivement. On constate aussi quelques caryocinèses et une infiltration dermique à peu près exclusivement à plasmocytes.

Il s'agit, dans ce cas, d'une forme massive de maladie de Bowen, forme dans laquelle les bourgeons interpapillaires sont à peine reconnaissables et où la couche hypertrophique a pris une grande épaisseur.

A côté de cette forme clinique de la maladie de Bowen, il existe d'autres formes qui s'éloignent plus ou moins de ce tableau clinique.

Forme papulo-croûteuse.

Cette forme, qu'on pourrait peut-être désigner plus exactement par le mot hypertrophique, résulte de l'exagération d'un caractère clinique de la forme précédente : du processus hyperkératosique.

Elle est caractérisée par l'existence, en peau saine, de grosses lésions croûteuses, généralement multiples, de dimensions variables. Ces croûtes peuvent être plus ou moins épaisses ; dans une de nos observations, que nous donnerons ci-dessous, elles étaient volumineuses, ostréacées. Elles reposent sur une base érythémateuse, sans halo congestif autour.

Dans un cas de Darier (117, p. 452, observ. I), au premier aspect on croyait avoir affaire à une syphilide tertiaire tuberculo-ulcéreuse circonscrite. En un autre point, les lésions évoquaient l'idée d'un papillome corné, tel qu'un nævus verruqueux. On détachait, non sans un peu de difficulté, des fragments de croûte hyperkératosique épais de 8 à 10 millimètres.

Dans un de nos cas (observation XXVI), c'est également le diagnostic de syphilis tertiaire qui venait à l'esprit.

Lorsque, sous l'influence d'applications émollientes ou de pansements à la vaseline, les croûtes tombent, l'aspect est tout autre que celui qui était attendu. Il n'y a ni ulcérations, ni pus sous les croûtes, mais bien une surface plane, érythémateuse, saignotante, circonscrite, sans aucun bourrelet, parfois granuleuse, bourgeonnante ou même parsemée d'élévures papillomateuses; ou bien, comme dans notre cas dont l'observation suit, de petites tuméfactions un peu molles, rou-

ges, très en relief, papillomateuses, même un peu flottantes au-dessus de leur base.

Lorsqu'on les a enlevées, ou lorsque le frottement des vêtements les a fait tomber, ces croûtes se reforment rapidement, la sérosité qui s'écoule des lésions se concrète en croûtes nummulaires, stratifiées, rocheuses, parfois ostracées, jaunâtres, grises ou de teintes plus sombres, brunâtres ou noirâtres. Cette variabilité de la couleur tient évidemment à la présence du pigment sanguin : lorsque la sérosité qui imbibé les lésions est plus ou moins sanguinolente, elle donne, en se desséchant, des teintes plus ou moins sombres.

Ce qui caractérise l'affection, dans cette forme, c'est la présence, sous les croûtes, d'une surface légèrement surélevée, rouge, dure ou tout au moins ferme au toucher, granuleuse ou légèrement papillomateuse, et le groupement en placards des lésions croûteuses.

Voici un exemple typique de cette forme de la maladie de Bowen.

OBSERVATION XXVI (*Personnelle*, 342). — Mlle G... Marie-Louise, 73 ans, vient consulter le 4 mai 1925, à la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille, pour des lésions croûteuses limitées de la paroi abdominale.

On ne relève rien de particulier dans ses antécédents. Elle affirme n'avoir jamais eu d'autre maladie qu'une variole à l'âge de cinq ans. L'interrogatoire ne révèle rien qui puisse faire penser à la syphilis.

L'affection actuelle a débuté en novembre 1924, par quelques petits boutons rouges, en bouquet, que la malade prit pour du zona. Cette lésion s'agrandit peu à peu.

Actuellement, on note sur la partie droite de la région abdominale (fig. 60) de grosses lésions croûteuses, au nombre de quatre, ayant chacune l'étendue d'une pièce de deux francs en moyenne. Elles sont séparées les unes des autres. Leur ensemble réalise un aspect en croissant des plus nets. Il n'y a pas de cicatrice visible dans le voisinage (fig. 60 et 61).

Les croûtes qui recouvrent ces éléments sont volumineuses, ostréacées, elles reposent sur une base rouge un peu infiltrée.



FIG. 60. — Malade de l'observation XXVI. Aspect des lésions.

Il n'y a pas de ganglions perceptibles dans l'aîne correspondante.

Le diagnostic posé en face de cette lésion est celui de syphilis tertiaire.

Le 6 mai, les croûtes étant tombées par applications de vaseline, on est étonné de voir qu'elles recouvraient non pas des surfaces ulcéreuses mais des tumeurs un peu molles, rouges, très en relief, papillomateuses, un peu flottantes au-dessus de leur base.

On réforme alors le diagnostic précédent et on pense à un épithélioma. On institue néanmoins un traitement d'épreuve.

Une réaction de Bordet-Wassermann pratiquée au préalable est négative.

Du 6 mai au 20 juin, on fait trois injections de néosalvarsan, puis la dernière ayant été mal supportée, six injections de bismuth (Muthanol).

La malade quitte le service. Elle revient seulement en novembre. On note à la même place que précédemment l'existence de lésions nodulaires assez volumineuses en groupement circiné autour de cicatrices. Le diagnostic de syphilis tertiaire semble de nouveau s'imposer.

On fait encore des injections de Muthanol. Au bout d'une vingtaine, la malade repart chez elle. L'amélioration obtenue à ce moment-là semble nette pourtant.

Le 18 octobre 1926, la malade revient de nouveau. Elle présente toujours au même point quatre à cinq lésions croûteuses immuables. Les croûtes très épaisses reposent sur une base rouge, dure, légèrement surélevée. Autour de ces lésions, la peau a son aspect normal.

Le 19 octobre, on pratique une biopsie qui montre qu'il s'agit, en réalité, d'une maladie de Bowen.

Le 17 décembre, la malade est traitée par la radiothérapie (méthode du D^r J. Coste) : Pas de filtre, rayons moyennement pénétrants, (4.000 R. Ampoule Coolidge Standard, 2 milli., 16 cm. d'étrécissement, quarante minutes, distance 24 cm.).

Le 24 février 1927, la cicatrisation est complète, sans infiltration ni kératose.

L'examen des préparations histologiques provenant de la biopsie montre que la lésion se manifeste par une transformation de l'épiderme normal en une couche de cellules serrées, à protoplasme ré-

duit, à noyau fortement colorable, ressemblant à première vue à un épithélioma baso-cellulaire. Mais ces cellules présentent encore nettement des filaments d'union. Dans la profondeur, cet épiderme



FIG. 61. — Malade de l'observation XXVI. Détails des lésions. Remarquer leur forte saillie et leur aspect papulo-croûteux.

modifié forme des bourgeons massifs et serrés. En surface, on a une couche granuleuse un peu hypertrophique, et une couche hyperkératosique naturellement assez marquée. Dans les premières couches du derme, on constate une infiltration assez minime formée surtout

de plasmocytes. Dans la masse cellulaire qui a remplacé la couche épidermique, les cellules dyskératosiques sont des plus rares.

A peine voit-on, çà et là, une cellule plus volumineuse dont le noyau se rétracte, laissant une mince marge claire (fig. 62).

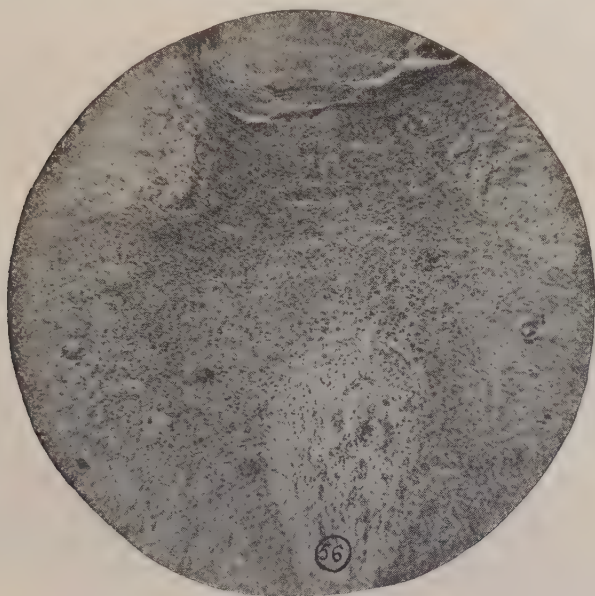


FIG. 62. — Biopsie de la malade de l'observation XXVI. Remarquer les petites cellules serrées, à protoplasme réduit. On aperçoit quelques grandes cellules claires en dyskératose (gross. 60 diam.).

La lésion qui envahit l'épiderme dans ses couches, même les plus superficielles, est donc bien une maladie de Bowen. Le passage avec l'épiderme sain se fait d'ailleurs brusquement. Signalons aussi le nombre des plus restreint des cellules dites en dyskératose.

Au lieu que toutes les lésions soient du même type croûteux exubérant, on peut avoir, chez le même malade, tous les intermédiaires entre la mince croûte plane et les croûtes

ostréacées. L'observation I du mémoire de 1914 de Darier (117), en est un exemple typique.

Dans un de nos cas, il y avait intrication des deux formes que nous venons de décrire. A côté des éléments papulo-squameux classiques, on trouvait des éléments croûteux des plus typiques. Cette observation peut évidemment être invoquée contre la division arbitraire des lésions, en formes cliniques différentes, mais, le diagnostic différentiel ne se pose pas du tout de la même façon dans les deux cas. C'est pour cela que nous maintenons cette division, quels que soient les reproches qu'on puisse lui faire.

Voici donc l'observation de notre malade qui présentait à la fois les deux ordres de lésions.

OBSERVATION XXVII (*Personnelle*, 342, en partie). — M. C..., 46 ans, est venu à la Consultation externe de la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille, pour des lésions multiples, papulo-squameuses et papulo-croûteuses de la région dorsale inférieure. Il était envoyé de la campagne par son médecin, toutes les applications externes tentées sur les lésions ayant échoué.

On ne relève rien de particulier dans les antécédents héréditaires ou personnels du malade. Les lésions actuelles auraient débuté il y a huit ans. Elles se sont étendues très lentement.

Actuellement, il présente dans le dos, au niveau de la région dorso-lombaire, un placard circiné formé par de larges tubercules croûteux et par des papules nummulaires plus ou moins confluentes.

Les croûtes sont brunâtres, formées de lamelles épidermiques infiltrées d'une sérosité sanguinolente desséchée. Elles recouvrent une surface légèrement érodée, finement mamelonnée ou granuleuse, rouge, saignotante, dure au palper.

Les papules nummulaires hyperkératosiques sont de dimensions variables, depuis celle d'une pièce de 0 fr. 50 jusqu'à celle d'une pièce de deux francs. Elles sont rondes ou ovalaires, leur bord est légèrement saillant, toujours bien net. Elles sont fermes au palper. Leur teinte est cuivrée. Elles sont recouvertes d'une desquamation lamelleuse abondante, peu friable, adhérente.

On fait le diagnostic de maladie de Bowen et on pratique une biopsie d'un des derniers éléments. Comme le malade habitait loin

de Lyon, les résultats de l'examen histologique ont été communiqués à son médecin. Nous n'avons malheureusement pas pu savoir quel traitement avait été fait, ni ce qu'était devenu le sujet.

L'examen microscopique de la biopsie montre que la lésion consiste en une transformation de l'épiderme en une masse plus épais-



FIG. 63. — Biopsie du malade de l'observation XXVII (Gross. 60 diam.). Remarquer les bourgeons volumineux, l'épaississement de l'épiderme, sa transformation en une masse de petites cellules serrées, à protoplasme réduit.

se, formant des bourgeons plus volumineux à surface irrégulière et composés de petites cellules serrées, à protoplasme réduit (fig. 63 et planche III, fig. 2) où on ne voit pas facilement les filaments d'union. La couche granuleuse est nettement marquée et l'on trouve, soit dans les lésions épaisses, soit au contraire, dans la partie où l'épiderme ne semble que peu modifié, des cellules du type dyskératosique formant de très grosses masses. Leur protoplasme est clair et contient parfois plusieurs noyaux. Certaines ont un noyau

hypertrophique ou granuleux ou même pulvérulent. D'autres renferment seulement des masses non colorables. Il existe une hyperkératose assez marquée. Dans le derme, on trouve une infiltration à plasmocytes, sans lésions vasculaires bien marquées.

Cette forme mince de la maladie de Bowen est nettement disséminée par plages, avec des régions épaisses et d'autres beaucoup plus minces, mais toutes ont les mêmes caractères cellulaires.

Nous avons retrouvé, dans une observation de M. Yoshida (559), l'intrication semblable des lésions papulo-squameuses et des lésions croûteuses sur un même placard. Voici une traduction aussi fidèle que possible, de l'observation de l'auteur japonais.

OBSERVATION XXVIII (M. Yoshida, 559). — La patiente a 72 ans. C'est la femme d'un coiffeur.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents héréditaires, dans ses antécédents personnels non plus.

Affection actuelle :

Début : Il y a 10 ans, sur la face interne de la cuisse, elle constate l'apparition d'un bouton, gros comme un petit pois, qui était prurigineux. Elle ne s'en inquiète pas. Mais, pendant les années suivantes, la lésion grandit de plus en plus, et, il y a deux ans, elle augmente brusquement jusqu'à la grandeur d'un œuf de poule. La couleur change également, elle devient indigo. La plaque devient sensible, même à l'attouchement des vêtements. A ce moment, elle ne sent pas de douleur à proprement parler, mais il se forme des croûtes et il s'écoule un liquide jaunâtre.

La santé générale est bonne, l'audition et la vue ne sont pas changées. Les muqueuses et les téguments ne présentent pas de décoloration, il n'y a pas d'anémie. Les autres appareils sont normaux, à l'examen général. Pas d'adénopathie. Les deux membres inférieurs ne présentent pas de différence du point de vue des réflexes, non plus que du point de vue motricité.

Examen de la lésion :

A l'entrée : On voit sur la face interne de la cuisse droite, au milieu à peu près, une lésion ovale, de 5 cm. de diamètre environ.

Les limites extérieures sont nettes. La surface est surélevée et, en même temps, plus saillante, en un point. Les bords ont un contour géographique, par place. La couleur va de l'indigo au noir (rouge brun, en certains points, teinte congestive, en d'autres). On constate des points ulcérés et suintants et même purulents. Dans les parties déprimées et foncées, il y a une sécrétion jaune grisâtre de pus ou des croûtes qui les recouvrent. La partie surélevée est sèche et même crevassée, elle est squameuse. Ces différents aspects se trouvent sur toute la lésion irrégulièrement répartis. Les squames s'enlèvent très facilement, mais les croûtes sont très adhérentes et difficiles à enlever. Si on les enlève, on constate en dessous une ulcération d'aspect chair musculaire, qui semble aller jusqu'au tissu cellulaire sous-cutané. Par place, quand on enlève les croûtes, les lésions saignent, il semble y avoir des néoformations capillaires.

La palpation de la lésion donne une sensation de dureté, celle-ci semble due aux squames et aux croûtes. Cette sensation n'est pas sentie à la périphérie de la plaque, ni dans la profondeur. Ces manœuvres sont indolores.

L'aspect de la lésion est celui d'un eczéma chronique ulcéré.

Il n'y a pas d'adénopathie. La réaction de Bordet-Wassermann est négative. La malade est mise en observation.

On essaye plusieurs pommades et des applications de radiothérapie et de radium sans aucun résultat.

On fait l'ablation chirurgicale de la lésion et on fait l'étude histologique de la pièce opératoire.

Examen histologique :

Fixation au formol, inclusion à la paraffine. Sur les coupes sériées, coloration par l'hématoxyline éosine pour voir les cellules plasmiques et les mastzellen et coloration par la méthode de Weigert.

Aux points cliniquement crevassés, le stratum corneum est augmenté, aux points déprimés, où il y avait des croûtes, il est absent ; il ne reste que le stratum lucidum qui est même absent par place. Aux points où il y a beaucoup de cellules cornées, il y a de la parakératose et le stratum disjunctum contient des cellules à noyaux encore visibles et aplatis, parfois même superposés en plusieurs couches et on s'aperçoit que cette couche se délite très nettement. Après coloration à l'éosine, les cellules, dans le stratum corneum, semblent séparées, elles manquent d'affinité (desmolyse, ségréga-

tion ?) . Le stratum corneum est augmenté, déformé et remanié. Le stratum intermedium n'a pas l'air de se transformer directement en stratum corneum, on ne retrouve pas la transition naturelle. Au niveau des canaux sudoripares et des bulbes pileux, il existe une légère formation cornée imparfaite. La couche desquamée est considérablement augmentée, mais, au niveau des points où la maladie est très avancée, cette couche est à peu près normale. Dans les parties malades, il y a un épaissement de l'épiderme qui prend un aspect réticulé, mais il ne semble pas remanié. Cette transformation, si on veut lui donner un nom, doit être désignée sous le nom d'acanthose aiguë. Ensuite, le stratum granulosum traverse le stratum intermedium et il se fait dans ces endroits des formations œdémateuses. Cet œdème se trouve plutôt dans l'intérieur des cellules qu'entre elles. Par conséquent, dans le stratum intermedium, on trouve des cellules qui ont un noyau plus ou moins gros et excentrique. Leur protoplasme est devenu transparent. Elles prennent l'aspect des cellules de Paget, mais elles sont plus petites et plus nombreuses. Mais ces nombreuses cellules ne sont pas gonflées et vides comme dans la maladie de Paget, et d'ailleurs, leur taille est plus petite que dans cette affection. Dans le stratum intermedium et dans le stratum granulosum, on voit que dans les papilles les capillaires et les lymphatiques sont très dilatés. Il y a une infiltration formée par des lymphocytes et des cellules plasmiques.

Toutes les cellules, qui sont augmentées de taille, sont de grosseur variable et de formes différentes (rondes, ovales, polygonales). La forme des cellules, leur répartition, leur aptitude à prendre les colorants sont variables. Aussi les cellules sont parfois groupées, d'autrefois éparpillées, les noyaux sont bien colorés dans certaines et mal dans d'autres, certaines cellules en ont un, d'autres, au contraire, plusieurs. Certains de ces noyaux sont contournés et excentrés, certains mêmes ressemblent aux noyaux des polynucléaires.

On trouve parfois des cellules plasmatiques dans le stratum granulosum, dans le stratum intermedium et dans le stratum corneum, ainsi que des mastzellen en très petit nombre. La couche basale est comparativement très nette, mais la taille et l'alignement de ses cellules sont irréguliers. Le pigment se trouve dans toutes les couches.

Quoique la séparation du derme et de l'épiderme soit nette, les lymphocytes et les fibroblastes apparaissent à son niveau assez nombreux. Par place, les lymphatiques et les capillaires sont dilatés. Dans les points où les lésions sont très avancées, il y a beaucoup de capillaires néoformés.

On voit que dans cette observation il y a plusieurs points particuliers : les squames s'enlevaient très facilement, mais, par contre, les croûtes étaient très adhérentes ; de plus, on trouvait en-dessous d'elles, une ulcération qui semblait aller jusqu'au tissu cellulaire sous-cutané.

Forme atrophique.

Cette forme, qu'on pourrait encore appeler pseudo-cicatricielle, est signalée par Darier (123, p. 298) qui dit avoir rencontré, dans un cas, quelques taches atrophiques, d'apparence pagétoïde. Nous ne retiendrons pas ce dernier terme, qui pourtant définit admirablement le caractère des lésions, pour ne pas compliquer encore cette question des dyskératinisations épithéliomateuses, en créant une confusion possible avec l'épithélioma pagétoïde.

Nous avons retrouvé, dans la littérature, une observation de M. L. Pautrier (398), qui signale également des lésions de cette forme, chez un homme de 48 ans, atteint depuis une vingtaine d'années d'une maladie de Bowen, dont les éléments siégeaient sur tout le corps. Le professeur de Strasbourg décrit ainsi ces éléments : « Dans la partie médiane de la région lombaire, existe un placard ayant les dimensions d'une pièce de un franc, nettement arrondi, à contours extrêmement bien délimités. Il est de couleur jaune bistre, à peu près de niveau avec la peau saine, sauf en certaines de ces parties, recouvertes de squames cornées, sèches, stratifiées. Les par-

ties non squameuses sont planes, à peine légèrement villeuses. Aucun halo inflammatoire n'entoure cette lésion discoïde, qui a un aspect tout à fait torpide. Au palper, on ne sent aucune infiltration profonde, la lésion se mobilise et se plisse facilement. L'aspect est absolument celui d'une lésion psoriasiforme ... Au-dessous de cette lésion, on en trouve une seconde moins nettement accusée, toujours de forme discoïde, elle a une couleur rose bistre, des contours bien arrêtés, une surface à peine squameuse, un soupçon d'aspect atrophique dans sa partie centrale. Ici encore, souplesse absolue, absence de toute infiltration. L'aspect rappelle celui des parakératoses psoriasiformes, on pourrait penser à un début de lupus érythémateux ... Dans la région des épaules, placards discoïdes, à contours nets, de teinte rose bistre, bien délimités, presque de niveau avec la peau saine, à peine squameux à leur surface, avec, par places, un léger aspect cicatriciel, ayant les dimensions d'une pièce de deux francs, souples, non infiltrés... Enfin, de nombreuses petites lésions minuscules, se retrouvent en différents points, sur le tronc, les bras, variant comme dimensions de celles d'une grosse tête d'épingle blanche à celle d'une petite lentille, de couleur rose bistre, de niveau avec la peau, très légèrement squameuse en surface, et tout à fait souples. »

Nous avons eu l'occasion d'observer, dans le service de M. le Professeur Favre, une malade qui présentait une plaque unique de maladie de Bowen, ayant un aspect atrophique. C'était une plaque érythémato-squameuse, au niveau de laquelle la peau semblait amincie, en pelure d'oignon. Sur cette plage d'aspect général atrophique, on trouvait quelques petites taches de couleurs différentes : les unes, brunes, les autres, chamois ou même simplement rosées. Leurs dimensions oscillaient entre celles d'une lentille et celles d'une tête d'épingle en verre. La palpation montrait une peau amincie, souple, mobile, sans aucune infiltration. Histologiquement, il s'agissait d'une maladie de Bowen absolument typique. Voici d'ailleurs l'observation de cette malade.

OBSERVATION XXIX (*Personnelle*, 169). — Mme Ch. Jeanne, âgée de 61 ans, est entrée à l'Hôtel-Dieu, salle Bondet, le 24 août 1929, envoyée par son médecin pour hypertension artérielle accompagnée de vertiges.

On ne relève rien de particulier dans ses antécédents héréditaires ou collatéraux.

On note dans ses antécédents personnels une bonne santé antérieure. Elle n'a eu ni enfants, ni fausses couches.

Les accidents pour lesquels elle vient à l'hôpital datent de quelques jours seulement. Ils consistent en céphalées très vives, accompagnées d'une baisse de la vision et de vertiges qui rendent la marche impossible.

A l'entrée : on constate une hémiparésie gauche légère qui disparaît rapidement laissant seulement une légère diminution de la force musculaire au membre supérieur. Les réflexes tendineux sont normaux ainsi d'ailleurs qu'au membre inférieur. Les pupilles sont en mydriase mais réagissent bien à la lumière.

L'examen du cœur révèle que les bruits sont bien frappés, réguliers, sans adventice. Le deuxième bruit est éclatant et clangoreux. La tension artérielle est de 27-14 (après une saignée de 400 gr.).

Aux poumons on trouve des râles crépitants fins aux deux bases.

Dans les urines on trouve un gros disque d'albumine.

Le dosage de l'urée du sang donne le chiffre de 0,24. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

En raison de la tension élevée, de l'existence d'un gros disque d'albumine dans les urines, des troubles fonctionnels (torpeur, baisse de la vue) on porte le diagnostic de : *néphrite chronique hypertensive sans rétention azotée*.

La malade demande à quitter le service le 9 septembre. Un dosage de l'albumine des urines a donné le chiffre de 0 gr. 20.

Deuxième séjour : La malade revient le 15 octobre parce qu'elle a perdu connaissance la veille, sans qu'il soit possible de préciser les circonstances exactes de cet accident.

A l'examen, on note les mêmes signes que lors du premier séjour. La tension artérielle est toujours de 27-14. Il existe une très légère submatité de la base droite avec, à ce niveau, de nombreux râles sous-crépitaux fins. Il n'y a ni souffle ni diminution du murmure vésiculaire.

Il y a 0 gr. 15 d'albumine par litre dans les urines.

Le 18 octobre, en raison d'une déformation nasale qui tend à donner le type du nez en selle on envoie la malade à la consultation d'oto-rhino-laryngologie. Le docteur Mayoux répond : « Rhinite atrophique sans perforation de la cloison ni lésion destructive localisée. Il est difficile de dire, s'il s'agit d'une lésion hérédosyphilitique ayant laissé une atrophie de la muqueuse nasale ou d'une rhinite atrophique simple (qui peut s'accompagner de déformation nasale), qui n'est sûrement pas syphilitique. Toutefois l'importance de la déformation nasale et le fait que la lésion est surtout localisée au niveau des os propres du nez ferait plutôt penser à la syphilis ».

Le 29 octobre, on note que la pointe du cœur est déviée en dehors de la ligne mamelonnaire, que le premier bruit est légèrement soufflant à l'orifice aortique et qu'il existe aux deux bases des râles plus gros que les râles ordinaires de stase qui sont remarquables par leur persistance depuis que la malade est examinée.

Le 31 octobre, on note que depuis l'entrée la malade a eu deux crises convulsives avec émission d'urines et morsure de la langue.

Dans les premiers jours de novembre seulement on relève l'existence d'une lésion cutanée que la malade n'avait jamais signalée et qui remonterait à une vingtaine d'années. Elle aurait débuté par un petit bouton qu'elle a écorché plusieurs fois et qui donnait chaque fois une croûte. Actuellement, il existe sur la face postérieure de la cuisse gauche, au tiers moyen, une plaque érythémato-squameuse grossièrement circulaire, de l'étendue d'une pièce de cinq francs, qui ne fait aucune saillie sur les téguments voisins. En haut et en bas le bord est rectiligne tandis qu'à la partie externe et surtout à la partie interne il est irrégulier, festonné. La teinte de la lésion est variable suivant les points considérés ; sur un fond érythémateux on trouve des plages rouge violacé, tranchant sur le fond rosé général de la lésion. La peau, à ce niveau, semble amincie, en pelure d'oignon, finement plissée. En un point du bord externe, il existe une tache brune au niveau de laquelle la peau semble épaissie. En d'autres points, au pourtour de la lésion également, on trouve quelques zones d'aspect nodulaire, grosses comme des têtes d'épingle en verre (deux d'entre elles comme des lentilles), de couleur chamois ou même nettement brune. Sur le bord interne, on note un petit point exulcéré de teinte rosée. Autour de cette exul-

cération il y a une bordure brunâtre qui révèle qu'en ce point se trouvait un des pseudo-nodules signalés plus haut. Il y a également une ou deux petites croûtelles au centre de la lésion. La palpation montre une peau amincie, légèrement râpeuse au toucher. Il n'existe aucune infiltration, la peau est souple, et mobile. La vitro-pression montre qu'il existe des zones qui se décolorent tandis que d'autres conservent une teinte chamois, avec des nodules plus sombres. Il n'y a pas de télangiectasies, pas de points bleuâtres. On est frappé par l'aspect en jeu de puzzle des zones colorées.

On élimine d'emblée l'idée d'une syphilis tertiaire possible et on pense à une affection dyskératosique préépithéliomateuse. La malade refuse la biopsie.

Le 7 novembre, on fait une ponction lombaire en raison des accidents convulsifs. La tension au Claude est de 24, le Queckenstedt est libre dans les deux sens, il y a moins d'un élément blanc par millimètre cube et moins de 0,30 % d'albumine. La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang.

Le 3 décembre, une nouvelle réaction dans le sang est négative. La malade quitte de nouveau le service.

Le 6 février 1930, elle revient pour la troisième fois avec des accidents dyspnéiques. La tension artérielle est de 22-11. On trouve les mêmes signes qu'aux précédents séjours.

Le 9 février la malade se décide à accepter une biopsie. On fixe des fragments dans les liquides de Bouin et de Regaud.

L'examen histologique des coupes, montre des lésions à la fois épidermiques et dermiques. Sur toute leur étendue on trouve une hyperkératose moyenne comprenant des lamelles cornées qui se colorent par l'éosine et qui présentent assez souvent des cellules épidermiques encore reconnaissables, ou bien ayant des noyaux mal colorés en pycnose. La couche granuleuse existe à peu près partout, parfois remaniée et interrompue, surmontée d'un *stratum lucidum* encore adhérent, contenant lui aussi des cellules épidermiques à kératinisation incomplète. Suivant les points envisagés, la couche de Malpighi est très différente. 1° Les zones les moins touchées présentent une couche de Malpighi presque normale contenant seulement quelques cellules à noyaux rétractés et en dyskératose. En ces points elle n'est pas augmentée d'épaisseur, la couche

génératrice y est reconnaissable et les filaments d'union semblent normaux; 2° Ailleurs (fig. 64), on voit de brusques épaissements de cette couche qui peu à peu constituent un premier ordre de lésions. En ces points, on trouve une couche de Malpighi très épaisse dont les bourgeons interpapillaires sont hypertrophiés ou même effacés, le nombre des cellules dyskératosiques y devient plus considérable,

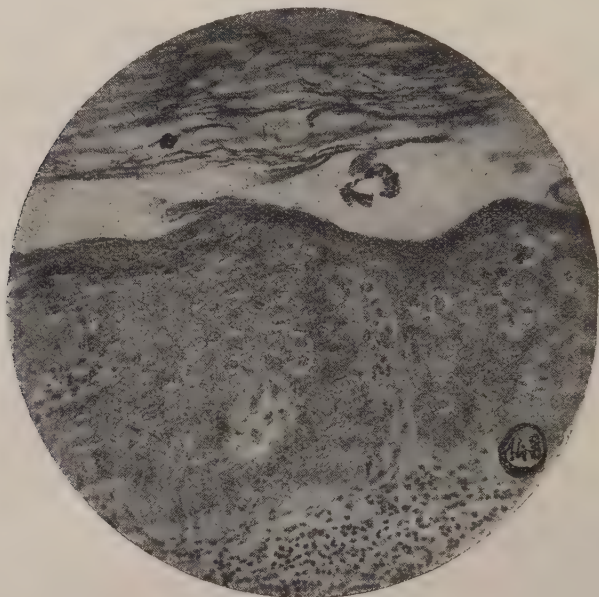


FIG. 64. — Biopsie de la malade de l'observation XXIX. La partie de la lésion à cellules dyskératosiques ressemblant à la maladie de Paget. Gross. 110.

en quelques points même toutes les cellules paraissent en dyskératose. Ces cellules ont des caractères bien particuliers : elles sont très volumineuses, leur contenu est clair, elles contiennent des plages irrégulières de protoplasme granuleux, leurs noyaux, très irréguliers, sont parfois doubles, d'autres fois réduits à des masses de granulations. D'une façon générale, ces cellules sont toujours très volumineuses, plus ou moins arrondies. Quant aux cellules de Malpighi elles gardent leurs caractères habituels et leur forme généralement polyédrique, leurs noyaux sont simplement un peu plus clairs

et visiblement altérés, mais on peut encore percevoir autour de ces cellules les filaments d'union dont sont dépourvues les grosses cellules en dyskératose.

3° Enfin, en d'autres points des préparations (fig. 65), on constate les lésions suivantes : la couche de Malpighi très hypertrophiée envoie des bourgeons dans la profondeur, mais ces bourgeons sont

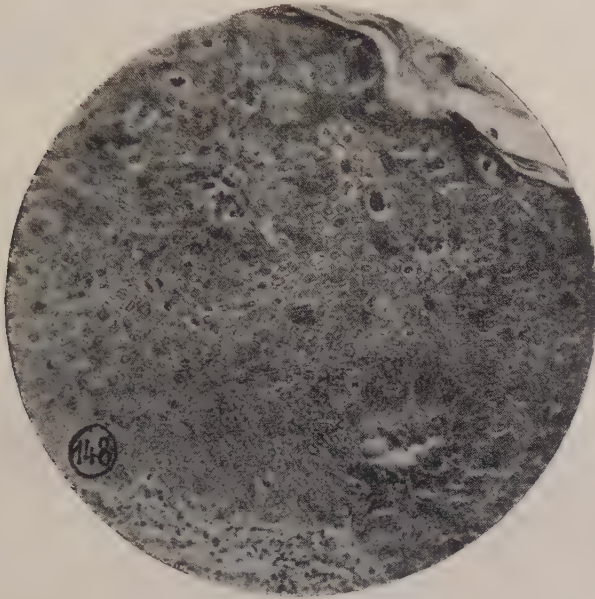


FIG. 65. — Biopsie de la malade de l'observation XXIX. La partie de la lésion nettement tumorale avec les cellules dyskératosiques. Gross. 110.

toujours très courts et massifs, parfois même cette couche hypertrophiée est terminée par une zone profonde rectiligne qui, elle, est composée de cellules épithéliales du type malpighien, mais beaucoup plus serrées et plus petites que normalement. La couche génératrice composée de cellules très serrées est bien reconnaissable. Ses cellules sont beaucoup plus arrondies que celles de Malpighi habituelles et non plus polyédriques. Enfin, certaines de ces cellules subissent, elles aussi, la dégénérescence spéciale du noyau, plus ou moins rétracté et granuleux, qui caractérise les cellules dites en dys-

kératose. Les filaments d'union existent mais semblent nettement moins nombreux et moins nets que dans la couche de Malpighi normale. Quant à la couche granuleuse, elle est toujours très remaniée dans cette zone et paraît plutôt hypertrophiée. Beaucoup de cellules de cette zone sont remplies de granulations.

Les *lésions dermiques* apparaissent sous la forme d'une infiltration située exactement sous les lésions épidermiques et sont plus ou moins marquées suivant l'intensité de ces dernières. L'infiltration est formée de cellules conjonctives, de lymphocytes et de plasmocytes. Elle est très dense au niveau des dernières lésions que nous avons décrites.

Dans la profondeur l'infiltration suit quelquefois les vaisseaux qui semblent alors présenter un léger degré de vascularite avec saillie considérable des noyaux dans la tunique interne. Nous n'avons pas rencontré de glandes sébacées dans les fragments prélevés, mais on y trouve des gaines pilaires.

En raison de son état général et de son hypertension il n'a pas été possible de traiter cette malade qui, en dehors des périodes de défaillance cardiaque, était remarquablement indocile. Nous avons eu l'occasion de la revoir dans le service de M. le Professeur Favre où elle fit de nouveaux séjours. Les lésions conservaient absolument le même aspect, avec en plus deux petites cicatrices linéaires de teinte violacée aux emplacements de nos biopsies.

En somme, la forme atrophique est caractérisée par son aspect cicatriciel, son absence de rebord saillant, sa surface lisse à peine squameuse, de niveau avec la peau saine, sa souplesse à la palpation. La présence de petits éléments squameux disséminés à sa surface pourrait faire dire qu'elle reproduit en somme, en petit, en miniature pourrait-on dire, la disposition d'un cas habituel, c'est-à-dire d'un groupement de grands éléments nés en peau saine.

Il nous est apparu que cet aspect spécial des lésions, qui n'ont de commun avec les formes précédentes que leur contour net et bien délimité, nous obligeait de les décrire comme une forme clinique particulière de l'affection, posant des pro-

blèmes diagnostiques différents de ceux posés par les formes précédentes.

Forme macérée ou forme des plis.

Cette forme doit être distinguée des précédentes dont elle n'a absolument pas l'aspect clinique. Les lésions, quoique siégeant sur la peau, se rapprochent beaucoup plus comme allure générale de celles qui sont localisées sur les muqueuses. Cet aspect spécial résulte de la macération des téguments et peut-être aussi du frottement et de l'irritation continue des lésions. Là encore, le problème du diagnostic différentiel ne se pose du tout de la même façon que pour les formes précédentes. Nous estimons donc que les modifications qui sont imprimées par la localisation aux lésions, l'allure clinique spéciale qui en résulte et qui les rapproche plus de la maladie de Bowen des muqueuses que de celle de la peau, permettent de les isoler en une forme spéciale très voisine comme aspect des localisations extramammaires et surtout muqueuses de la maladie de Paget.

Nous avons eu l'occasion de recueillir deux observations de cette forme clinique particulière que nous décrivons.

Dans la première la malade a pu être examinée cliniquement aussi complètement que possible, dans la seconde au contraire l'examen clinique a été absolument fortuit, et c'est l'étude histologique des lésions qui révéla leur véritable nature. Dans le premier cas la maladie était localisée à la région périanale, dans le second elle siégeait au pli de l'aîne chez un homme obèse cirrhotique. Chez notre première malade l'aspect clinique des lésions était absolument celui d'une maladie de Bowen des muqueuses, au contraire, chez le second, nous avons découvert une petite tumeur molle, allongée, brunâtre, très saillante, papillomateuse qui ressemblait à un nævus pigmenté.

Les lésions constatées chez notre première malade se rapprochaient beaucoup plus du type schématique général de la maladie de Bowen que celles observées dans notre second cas. Elles étaient, en effet, bien limitées, avec un rebord net, très légèrement saillant, leur contour était polycyclique, leur surface absolument plane était parquetée de petits îlots blanchâtres, hyperkératosiques, à surface lisse, opaline, de forme irrégulière, parfois géométrique (fig. 66). L'ensemble de la lésion était de couleur rosée, son aspect était, suivant les points, lisse ou granuleux, mais dans son ensemble elle était suintante et les îlots blanchâtres semblaient formés par un épiderme hyperkératosique et macéré. Comme on le voit, dans ce cas, l'aspect général était celui d'une maladie de Bowen des muqueuses, bien plus que celui d'une maladie de Bowen de la peau.

OBSERVATION XXX (*Personnelle*, 342). — Mlle R... Jenny, 65 ans, entre le 4 juin 1924 à la Clinique Dermatologique, salle Ste-Agnès, pour une lésion péri-anale.

Dans ses *antécédents héréditaires*, on note que son père est mort à 64 ans d'une maladie de foie avec ictère, sa mère à 78 ans de bronchite. Dans ses *antécédents collatéraux*, on relève l'existence de sept frères ou sœurs, tous morts âgés, le plus jeune est mort à 49 ans, d'une petite tumeur néoplasique de la face. Un frère est mort à 71 ans d'occlusion intestinale, un autre d'une hernie étranglée, un autre à 76 ans d'une maladie de foie. Une sœur est morte à 74 ans d'un squirrhe du sein, une autre à 80 ans d'affection indéterminée.

Dans ses *antécédents personnels*, on ne note aucune maladie grave dans l'enfance. Elle a toujours joui d'une excellente santé.

L'affection actuelle a débuté, il y a trois ans, par une sensation de cuisson autour de l'anus, sans prurit. Il y a deux ans, elle consulta un médecin qui aurait trouvé du sucre dans les urines et qui aurait porté le diagnostic de diabète. Un second médecin la soigna pour une fissure de l'anus. Un troisième porta la diagnostic d'eczéma. Ce fut également celui d'un quatrième médecin qui la soigna par des applications de laccoderme. Mais qui, devant l'échec de cette thérapeutique, l'envoya en consultation à M. le Professeur Nicolas, lequel la fit hospitaliser dans son service.

A l'entrée, on se trouve en présence d'une malade ayant un bon état général, mais qui aurait maigri un peu depuis quelque temps.

L'examen montre les lésions suivantes : tout d'abord un *kraurosis vulvæ*, avec rétrécissement très marqué de l'orifice vaginal. Et

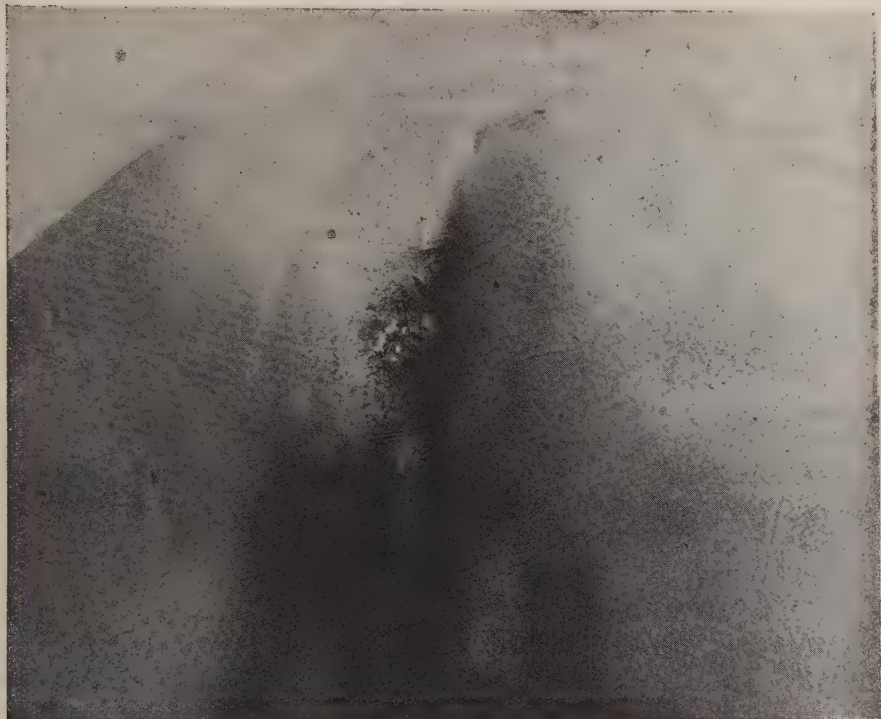


FIG. 66. — Malade de l'observation XXX. Aspect des lésions. Remarquer les îlots blanchâtres hyperkératosiques.

surtout des lésions périanales s'étendant de chaque côté de l'anus, sur une zone de quatre à cinq centimètres à droite et à gauche, allant jusqu'à la vulve en avant, remontant peu en arrière de l'anus.

Ces lésions sont constituées par une nappe rouge, humide, sur laquelle on voit, par places, des îlots blanchâtres, plus ou moins étendus, hyperkératosiques (fig. 66). Son bord est bien limité, polycyclique, légèrement saillant. Sa surface est lisse ou granuleuse suivant les points considérés.

L'examen général ne révèle rien de particulier à signaler. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

On porte le diagnostic de dyskératose pré-épithéliomateuse : maladie de Paget périanale et *kraurosis vulvæ*.

On pratique immédiatement une biopsie de la lésion périanale qui montre qu'il s'agit en réalité d'une maladie de Bowen.

La malade est traitée par la radiothérapie (méthode du Dr J. Coste).

Le 5 juin, on lui fait une première application avec un grand localisateur (pas de filtre, 2 milli., 16 cm. d'étincelle, pendant quarante-cinq minutes, ampoule Coolidge Standard, distance 22 cm.).

Le 7 juin, on lui fait dans les mêmes conditions, une nouvelle application sur la vulve et le côté droit de l'anus.

Le 12 juin, nouvelle séance : pas de filtre, 2 milli., 16 cm. d'étincelle, durée quarante minutes, Ampoule Coolidge Standard, distance 22 cm. Une application sur la vulve et le côté gauche de l'anus.

On avait noté, le 12 juin, la chute de l'épiderme de toute la région irradiée, une douleur légère et l'absence de radiodermite. Le 24 juillet, l'état est bon. Localement, les lésions sont en bonne voie d'épidermisation. Le 31 du même mois, il ne persiste qu'un petit point à épidermiser. On note la cicatrisation parfaite du reste de la radioépidermite. La malade quitte l'hôpital.

Le 2 octobre, elle revient à la visite. La cicatrisation est totale, la malade se plaint seulement de quelques sensations prurigineuses.

L'examen histologique de la biopsie montre une lésion qui se manifeste par une hyperplasie de la couche de Malpighi formant une masse des plus irrégulières, mince en certains points, plus épaisse ailleurs. Elle envoie dans la profondeur des digitations et des bourgeons plus ou moins volumineux (fig. 67). Les cellules composant cette lésion sont serrées, fortement colorables, en général pourvues d'un protoplasme minime, mais qui présentent encore néanmoins des filaments d'union, au moins en certains points. La couche granuleuse est très hypertrophiée, plusieurs couches de cellules étant remplies de gros blocs prenant fortement les colorants. Enfin, on note une hyperkératose sous forme d'une série de lames cornées assez adhérentes à l'épiderme. On trouve assez souvent à l'intérieur de cette couche cornée des cellules qui n'ont pas subi la kératinisation normale et qui forment là d'assez gros corpuscules plus ou

moins arrondis où les noyaux sont généralement méconnaissables. Dans la couche de Malpighi et à différentes hauteurs, on trouve fréquemment des cellules claires à noyau rétracté, généralement central ou latéral. Cellules qui sont un peu plus volumineuses que les cellules malpighiennes environnantes. Certaines contiennent

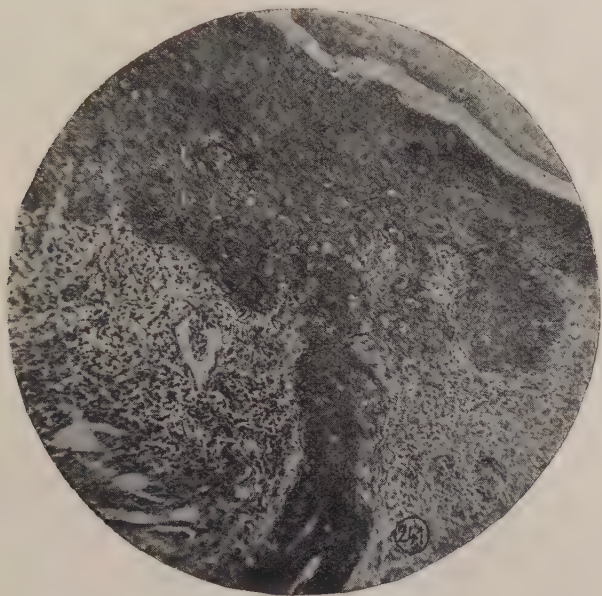


FIG. 67. — Biopsie de la malade de l'observation XXX. On voit un des bourgeons caractéristiques. On aperçoit très bien à ce grossissement (60 diam.) les cellules dyskératosiques jusque dans la couche cornée.

des corpuscules mal colorés par l'éosine, amorphes, d'autres contiennent des noyaux semblant en karyokynèse. Généralement, ces karyokynèses sont irrégulières et anormales.

Au-dessous de la couche malpighienne, le derme présente une infiltration assez dense de cellules serrées où dominent les lymphocytes. On voit cependant quelques plasmocytès, quelques rares éosinophiles et de nombreuses cellules conjonctives.

On ne remarque pas de lésions particulières des vaisseaux qui ne semblent pas particulièrement dilatés.

Au contraire chez notre second malade, comme nous l'avons déjà dit, l'allure clinique des lésions était toute différente. Il est regrettable que la lésion n'ait pas été vue avant l'apparition de l'ascite et que l'état du malade ne nous ait pas permis d'obtenir des renseignements sur son aspect à ce moment là. Il est possible, qu'au début au moins, cette lésion cutanée ait eu l'aspect habituel classique offert par la maladie et que ce ne soit que secondairement qu'elle ait pris sous l'influence de la macération l'aspect absolument inattendu sous lequel elle s'est présentée à nous.

OBSERVATION XXXI (*Personnelle, inédite*). — Etant interne à la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille, nous avons été appelé par notre collègue, le Dr Treppoz, pour examiner un malade du service du Dr Roubier, qui présentait une affection cutanée. En passant dans la salle, un Externe nous fit voir une lésion du pli inguino-crural qu'il venait de découvrir chez un cirrhotique auquel il avait fait une paracentèse abdominale.

Dans le pli inguino-crural gauche, il existait chez ce sujet une petite tumeur, saillante, grosse à peu près comme une olive et très noire. Elle reposait sur une base très légèrement indurée, limitée par un bourrelet rouge, très net, qui la séparait de la peau saine. L'implantation se faisait par une base très large. Il n'y avait aucune tendance à la formation d'un pédicule. Cette tumeur était ovale, allongée dans le pli de flexion, son grand axe suivant très exactement le pli inguino-crural. Elle était à peu près à égale distance de l'épine iliaque antérieure et supérieure et de l'épine du pubis.

Sa consistance était plutôt molle, sauf au niveau de sa base d'implantation.

Sa surface était irrégulière, présentant des dépressions séparées par des plis. Elle était de couleur noire très foncée. La surface était humide et suintante. Il n'y avait pas d'ilôts épidermiques, sauf sur le bourrelet périphérique, où on en trouvait de très petits, à contours géométriques.

Cette tuméfaction était absolument indolore et ne saignait pas.

Le malade, interrogé, répondait très difficilement aux questions. Il

ignorait complètement l'existence de cette lésion découverte par l'Externe. Il s'agissait d'un obèse de longue date, alcoolique invétéré, très peu soigneux de sa personne. D'autre part, son état s'était aggravé considérablement depuis quelques jours, un ictère était apparu en même temps que du délire nocturne.

En raison de l'état du malade, l'interrogatoire et l'examen ne sont pas poussés plus avant. On se borne à examiner le reste des téguments, sur lequel on ne peut découvrir aucune autre lésion ; il existe seulement deux très larges zones de macération des téguments sur le haut des cuisses et l'abdomen ; la lésion pigmentée siège à peu près au centre de celle de gauche. On ne trouve aucune adénopathie.

Le diagnostic d'attente est celui de nævus pigmentaire, probablement en dégénérescence. Il est convenu que nous serons tenu au courant de l'état du malade, qui fait présager une issue fatale prochaine.

Quelques jours après, le malade succombe, et le Dr Treppoz veut bien, à l'autopsie, nous prélever la lésion inguinale.

L'examen histologique, à notre grande surprise, montre qu'il s'agit d'une maladie de Bowen absolument typique.

On constate tout d'abord un certain degré de kératose superficielle, sous forme d'une couche cornée assez fragile, présentant encore des noyaux dans ses cellules, et, par places, quelques grandes cellules du type dyskératosique. En dessous, la lésion consiste en une transformation de l'épiderme en une masse beaucoup plus épaisse. La couche de Malpighi épaissie est également très modifiée : les bourgeons interpapillaires sont volumineux, multiples, serrés, irréguliers. Ils pénètrent dans la profondeur et s'y bifurquent généralement. Tout l'épiderme est composé de petites cellules serrées, à protoplasme réduit, ayant encore leurs filaments d'union assez peu marqués d'ailleurs. Leurs noyaux sont volumineux, serrés les uns contre les autres, ne laissant que très peu de protoplasme dans les cellules. Mais, il existe également de grandes cellules à protoplasme clair et à noyau très modifié. Certaines ont autour de leur noyau, un corps formant grain, la zone périphérique restant claire, d'autres ont un protoplasme clair et un petit noyau rétracté et bosselé, d'autres enfin, contiennent deux noyaux. Toutes ces cellules claires sont isolées, parmi les petites cellules

à gros noyau et à protoplasme réduit, rarement elles sont groupées. Parfois, les cellules en dyskératose présentent des caryocinèses. Signalons encore, dans l'épiderme, l'abondance du pigment.

Dans le derme, il existe une infiltration dense à plasmocytes, sans lésions vasculaires très marquées.

Il est impossible de dire si dans ce cas, l'aspect tumoral de la lésion résultait de la localisation de la maladie dans un pli, et par conséquent de l'irritation et de la macération, ou bien de son développement sur une affection préexistante sur la nature de laquelle nous ne pouvons donner aucune précision.

Evolution et pronostic.

L'évolution de l'affection est caractérisée par sa très grande longueur. Il n'y a pas lieu de tenir compte de cas comme celui de M. Buschke (79) dans lequel elle fut seulement de trois à quatre mois. En général elle se chiffre par dizaines d'années. Ainsi, on a cité des évolutions très longues de 44 ans, de 40 ans (Darier et M. Danel), de 30 ans (Bowen), de 20 ans (Bowen et M. Pautrier). La durée moyenne d'après le tableau de M. Yoshida (559) est de onze ans. Ce chiffre, bien qu'établi à l'aide de documents sur lesquels nous avons donné notre opinion, semble correspondre à la réalité. L'évolution de l'affection est donc remarquablement chronique et progressive.

M. Martinotti (334 et 336) divise cette évolution en trois phases : la première, celle du début est la phase papilloïde, une phase nodulaire lui succéderait, puis enfin viendrait la phase terminale ou phase néoplasique. Nous ne nous attarderons pas à discuter cette opinion : les cas de l'auteur sont des épithéliomas baso ou spino-cellulaires.

Lorsqu'on dépouille les observations authentiques de maladie de Bowen de la peau pour chercher à se faire une opinion sur son évolution, on constate qu'au *début*, il n'existe qu'un petit « bouton » plus ou moins prurigineux, parfois de très petites dimensions (une tête d'épingle, une lentille), lorsque le malade l'écorche il se forme une croûte (Observation XXIX), ce petit « bouton » s'accroît lentement, pendant qu'apparaissent d'autres éléments à son voisinage. Toutes les thérapeutiques habituelles restent sans effet, rarement elles semblent irriter les lésions. Ainsi se constitue petit à petit un placard formé d'éléments de l'un des types cliniques que nous avons décrits précédemment. Ce placard au bout de nombreuses années peut être encore très petit, comme il l'était chez notre malade de l'observation XXIX, au bout de 20 ans, s'il s'agit d'une forme atrophique ou bien au contraire il peut prendre des dimensions considérables comme dans le premier cas de Bowen. Entre ces deux lésions extrêmes on peut avoir tous les intermédiaires possibles, même après des évolutions très longues : ainsi dans l'observation II de Darier (117) ou encore dans l'observation de M. J. J. Zoon (564) que nous reproduisons ci-dessous et dans laquelle, au bout de 20 ans, tout se bornait à la présence d'un groupe de papules croûteuses et verruqueuses et de macules atrophiques. Notons toutefois l'absence de cellules dyskératosiques typiques dans les coupes.

OBSERVATION XXXII (M. J. J. Zoon, 564) (*Ne varietur*). — Le malade est un homme de 56 années. Dans la région du coude gauche se trouvent, 4 ou 5 millimètres au-dessus de la peau, des papules, dont quelques-unes sont couvertes d'une croûte et qui ont mine verruqueuse. Entre les éléments les plus grands, la peau est un peu atrophiée. On y trouve des endroits circonscrits, qui confluent çà et là et qui sont rouges et couverts de squames adhérentes. Quelques-uns de ces endroits sont un peu élevés. A l'entour, il n'y a pas de symptômes d'inflammation. La peau métamorphosée est facilement déplaçable sur la couche sous-jacente. Il n'y a pas de démangeaisons, seulement le malade se plaint d'une sensation de piqûres. L'exan-

thème s'est développée dans le cours d'une vingtaine d'années. A cause de difficulté de diagnostic, on faisait la biopsie de la papule la plus proximale. On trouvait une prolifération circonscrite du rête Malpighi nettement délimitée vis-à-vis du cutis. Dans la couche cornée l'hyperkératose avec des endroits parakératosiques sont visibles. Dans cette couche, on trouve de l'exsudation, prouvée par des leucocytes nombreux. La couche de Malpighi est très épaissie, on peut parler d'un acanthome. On y trouve des cellules dans lesquelles on ne reconnaît plus de cellules malpighiennes normales, parce qu'elles sont boursouffées et ont un aspect fort hydropique. Les frontières intercellulaires sont visibles comme des raies très fines. On ne voit plus les petits filaments d'union. Il fait l'impression d'une ruche de miel, entièrement remplie de noyaux. Les noyaux diffèrent de dimension, sont irréguliers de contours. On voit beaucoup de karyokinèses et de divisions amitotiques. Dans les coupes, on n'a pas trouvé de cellules dyskératosiques comme DARIER les a décrites. Seulement, dans quelques endroits se présentent des cellules, qui ressemblent les « clumping forms » de BOWEN. La frontière entre le cutis et l'épiderme est accentuée; pourtant on ne reconnaît plus la structure de palissade régulière de la couche germinative. Les papilles sont allongées, pas digitiformes. Le réseau élastique du corps papillaire est normal. Dans le corps papillaire se trouve très peu d'infiltration ou pas du tout. Cette description n'est pas tout à fait analogue avec celle de BOWEN.

Pourtant l'image histologique l'évoque, c'est-à-dire le changement de l'épiderme avec vacuolisation, suggestion de « clumping forms », parakérose et exsudation. On ne trouve plus de tendance de l'épiderme pour pénétrer dans les couches sous-jacentes et pour montrer prolifération infiltrative. Les différences des descriptions originelles sont la vacuolisation très prononcée, la présence douteuse des « clumping forms », l'absence des corps ronds et l'absence presque totale d'infiltration cellulaire dans le cutis. Pour moi, il n'y a pas de raison (voir l'argumentation ci-dessus) d'exclure l'affection de ce malade du groupe de la maladie de Bowen.

L'évolution des lésions, au lieu de se faire localement pour donner en fin de compte, soit une lésion unique ce qui est

très rare, soit un placard de lésions plus ou moins confluentes, peut se faire d'une façon toute différente vers la généralisation de la maladie à tous les téguments.

Nous avons déjà fait allusion à une observation de M. Pautrier (398) concernant un malade chez lequel évoluait depuis une vingtaine d'années sur toute l'étendue des téguments une maladie de Bowen. Cette observation n'est pas unique dans la littérature ainsi que nous l'avons signalé au début de ce chapitre. Nous donnons ci-dessous une observation de M. Carol (82) comme exemple de cette forme généralisée.

OBSERVATION XXXIII. (M. Carol, 82.). — Au mois de janvier 1926, je fus consulté par une femme âgée de 65 ans, pour une éruption du visage, un eczéma qui guérit en peu de temps, après un traitement simple. La malade me demande d'examiner en même temps son sein, qui saignait de temps à autre.

Dans le quadrant supérieur et interne de la mamelle droite se trouvait une saillie, grosse à peu près comme une noisette, ronde, en forme de coupole et couverte de croûtes de coloration jaune-marron foncé ; cette surélévation était nettement saillante et d'une consistance dure. L'ablation des croûtes mettait à jour un fond rouge à surface lisse et un peu humide. En outre, la peau était le siège d'à peu près deux cents macules, papules ou petits tubercules et de saillies en formes de verrues, dispersées et pour la plupart nettement limitées. Leur coloration variait du rouge au jaune marron, en passant par le jaune. Leur consistance était variable : les unes étaient modérément fermes et les autres à peine plus dures que la peau normale ; la surface était lisse ou bien hyperkératosique et verruqueuse. La grandeur oscillait entre les limites d'une lentille et celle d'une pièce de dix pfennigs. La forme en était ronde ou ovale, ou irrégulière et la limite nettement tranchée. La plupart des efflorescences dépassaient de très peu (quelques millimètres) le niveau de la peau, quelques-unes avaient la même hauteur que cette dernière et d'autres montraient au centre (lequel parfois était atrophique), une dépression. On trouvait aussi de petits foyers en forme de plaques, qui étaient dans la peau comme de petites plaques plus ou moins dures, elles avaient une surface inégale,

D'autres foyers se composaient de deux parties : une zone maculeuse et une zone papuleuse. Sous l'angle de l'omoplate droite, il y avait un foyer composé de plusieurs papules, limité au milieu par un bord serpigneux polycyclique ; la peau entre les papules situées au centre était légèrement atrophique et ce foyer rappelait une syphilide ou une tuberculide papulo-tubéro-serpigneuse.

Les efflorescences se voyaient pour la plupart sur le tronc, aussi bien en avant qu'en arrière, et aux flancs ; aux bras, au cou et à la nuque, on voyait très peu de petits foyers, et aux membres inférieurs, aussi bien qu'au visage et sur le cuir chevelu, il n'y en avait aucun. On ne percevait aucune hypertrophie nette des ganglions lymphatiques, sur les muqueuses visibles, on ne pouvait affirmer aucun ramollissement, pas plus qu'aux organes internes.

Les antécédents étaient les suivants : la malade, à l'âge de 39 ans, s'est aperçue de l'existence d'une tache brune sur la poitrine ; il y a six ans, elle a reçu un coup sur la poitrine et depuis ce temps il se formait de temps à autre une croûte, qui, depuis les six derniers mois, ne tombait plus. L'emplacement du coup reçu grossit et devient rouge, et lorsqu'il fut de nouveau frappé, il commença à saigner. Ailleurs, l'éruption ne causait à la malade aucune gêne.

Je pose le diagnostic clinique de carcinome multiple, d'un type peu habituel. La grosse tumeur du sein droit n'avait pas un aspect ordinaire et la coloration rouge, après l'ablation des croûtes, fut très frappante et pourrait inciter à penser à une tumeur de granulations (granulome), donc à une inflammation ou à un sarcome. Mais un pareil aspect se voit dans certaines formes de carcinomes à cellules basales, quoique celles-ci ne soient pas couvertes de croûtes et que leur coloration ne soit pas d'un rouge aussi prononcé, mais bien plutôt livide. Cette espèce de carcinome est également de forme arrondie, avec une surface large et un point en coupole. J'ai observé deux cas de cette sorte de carcinome ; dans les deux cas, la tumeur siégeait à la face, près du nez. L'examen histologique donna l'image d'un carcinome à cellules basales qui montrait à la coupe longitudinale une mosaïque de foyers épithéliaux plus ou moins ronds ou ovales situés dans un stroma de tissu conjonctif.

Quoique la coloration fut beaucoup plus rouge et que la surface fut humide après l'ablation des croûtes, je pensais quand même qu'il s'agissait d'un épithélioma couvert par des lamelles hyper-

kératosiques et par un exsudat. Cette tumeur rentrerait avec les autres tumeurs cutanées dans le cadre des prétendues dermatoses précancéreuses de Bowen, mais le diagnostic devait être confirmé par l'examen histologique.

.... (Ici, l'auteur expose quelques considérations historiques sur la maladie de Bowen que nous ne reproduisons pas.)

Je conseillais à la malade de faire enlever la plus grande tumeur du sein. L'opération fut faite par le Dr Rosjen. La partie réséquée avait dix cm. de long et cinq de large, elle fut examinée de plus près par moi. Sur ce morceau de la peau, on trouvait en outre de la grosse tumeur, qui avait l'aspect d'un mamelon, et de la plaque basale, quatorze tumeurs plus petites qui apparaissaient comme des saillies verruqueuses ou comme des tubercules, une avait l'aspect d'une macule, trois autres celui de plaques assez rondes. Tous les petits tubercules furent examinés histologiquement, tandis que, d'un autre côté on faisait à travers le morceau de peau une coupe longitudinale intéressant la grosse tumeur et deux petites saillies ; après inclusion dans la celloïdine. Déjà, avec un faible grossissement, on peut voir que l'une des deux petites tumeurs hyperkératosiques est d'une structure papillomateuse, c'est-à-dire verruqueuse. La grosse tumeur se trouve sur le bord d'une plaque qui se continue le long de l'épiderme sur une superficie deux fois plus large que la base de la tumeur elle-même. La tumeur se trouve étalée sur la peau et a nettement la forme de la tête d'un champignon.

Les préparations histologiques obtenues peuvent être, à l'examen, divisées en quatre espèces :

1° *Le type maculeux* (un cas) ; 2° *le type discoïde*, c'est-à-dire la plaque et la transition de ce type en type verruqueux (4 cas) ; un exemple de ce groupe est la base de la plaque voisine de la grosse tumeur ; 3° *le type verruqueux et papillomateux* (9 cas, dont deux approchent le type discoïde) ; 4° *le type tubéreux*, c'est-à-dire la tumeur (un cas).

Les altérations sont les moins prononcées dans les macules. Il existe, par ci, par là, un faible degré de parakératose, d'hyperkératose et d'acanthose ; en outre, un œdème intra-cellulaire, dans le stratum spinosum et dans le stratum granulosum. Dans le derme, on trouve une infiltration composée de lymphocytes, de fibroblastes et de cellules plasmatiques ; on y trouve d'assez nombreux chroma-

tophores. L'infiltrat se trouve surtout autour des vaisseaux lymphatiques du chorion.

Une des plaques montre un épiderme proliféré avec des papilles allongées et élargies, de sorte qu'il existe un peu de ressemblance avec les papules du psoriasis et avec les plaques syphilitiques. On voit une certaine parakératose et seulement une hyperkératose modérée. Les papilles du tissu conjonctif sont longues et l'épiderme les recouvrant est souvent mince. Où l'on trouve les papilles du tissu conjonctif situées de travers, on voit l'épithélium comme une formation lâche, dans les mailles duquel se trouve dans le derme un infiltrat, les vaisseaux sont élargis. Dans les couches profondes du derme se trouve l'infiltration qui se présente ici comme l'infiltration diffuse située plus haut, composée de lymphocytes, de plasmazellen et de quelques fibroblastes et de cellules éosinophiles, en majorité autour des canaux lymphatiques (périlymphangite). Le tissu conjonctif est souvent atteint d'altération hyaline. La région profonde du derme est normale.

Ce qui frappe, c'est l'existence dans l'épiderme de parties colorées en clair et en sombre ; parfois, les régions colorées en clair sont nettement limitées, tandis qu'en un endroit, elles présentent la largeur d'une paire de papilles, souvent elles se trouvent dans l'axe des papilles. Cette coloration claire peut dépendre d'un œdème intra-cellulaire. A un grossissement plus fort, on voit que les petits ponts intercellulaires sont nets et parfois aussi élargis, de sorte que l'on peut envisager aussi l'œdème intercellulaire. Dans les parties œdémateuses, les cellules sont, en général, d'une configuration typique, tandis que l'atypisme se voit surtout dans les parties colorées en sombre ; les cellules de la couche épineuse (*stratum spinosum*) sont très inégales comme forme et comme grandeur, de même que les noyaux. On trouve des cellules géantes à gros noyaux, ou avec plusieurs noyaux, de formes bizarres, qui se trouvent très serrés les uns contre les autres (*clumping form* de Bowen) ; plusieurs cellules montrent les figures de la division cellulaire, et parmi celles-ci, de très atypiques, où la chromatine apparaît sous des formes tout à fait bizarres, parfois avec des nucléoles nets. On a trouvé des cellules épithéliales à un noyau assez bien coloré dont la forme n'était pas tout à fait ronde et avec de gros grains de chromatine dans des cellules faiblement colorées ; le

noyau est entouré d'une zone homogène étroite et colorée en clair, autour de laquelle parfois on en voit une autre un peu plus large et moins claire. Ces cellules, qui ne sont pas très nombreuses, ont une forme circulaire ou ovale (corps ronds de Darier). Dans les cellules au-dessous de la couche cornée, on voit la formation de vacuoles, à côté des noyaux cellulaires ou tout autour d'eux, on trouve des cellules dont le protoplasme (corps cellulaire) est homogène, avec des noyaux peu colorés et de formes différentes (grains de Darier).

Entre les cellules de l'épiderme se trouvent, changés dans leurs formes, des leucocytes et des lymphocytes, ces derniers sont plus nombreux dans la couche parakératosique, on trouve aussi de petits abcès sous-cornéens, ronds et intra-épidermiques, avec des leucocytes, des lymphocytes et du serum. Les abcès sont souvent disposés en forme de guirlandes régulières, les uns à côté des autres.

La couche basale contient pas mal de pigment ; dans le derme sous-jacent, on trouve de nombreux chromatophores. La limite entre l'épithélium et le derme est le plus souvent nette et on ne voit pas la prolifération infiltrante dans la profondeur, excepté en un endroit, où l'on a l'impression que l'épithélium pénètre parmi les faisceaux du tissu conjonctif. Mais cela ne peut pas être établi nettement.

Dans les foyers verruqueux et papillomateux, ces altérations sont en principe les mêmes que celles que l'on a décrites. Seulement ici, l'hyperkératose prend davantage le premier rang à côté de la papillomatose ; les apparitions de la dyskératose, des corps ronds et des grains sont un peu plus nettes, dans ces préparations on trouve aussi de nombreuses grosses cellules avec des noyaux gros et sombres et avec des « clumpings forms ». Les préparations montrent relativement à ces formations des différences graduelles entre elles. Quelques foyers se composent de trois petits foyers papillomateux, situés les uns à côté des autres. Dans une préparation, l'épiderme limitant montre en outre une forte prolifération acanthosique comme dans un carcinome baso-cellulaire. Toutefois, dans aucune préparation, on ne peut affirmer la prolifération infiltrante en profondeur, malgré que l'on ait l'impression que celle-ci existe.

En ce qui concerne la grosse tumeur tubéreuse, celle-ci se révèle comme un carcinome. Les cellules montrent la même image ; les

zones œdémateuses ne sont pas si nettement délimitées, ici existe une prolifération infiltrante nette en profondeur ; dans le derme se trouvent des foyers épithéliaux dans les zones d'infiltration et dans les vaisseaux lymphatiques. L'épithélium de ces foyers profonds est parfois nécrotique et un de ces foyers épithéliaux profonds montre, dans son centre, des gouttelettes hyalines ou colloïdales. Les vaisseaux sanguins sont fortement dilatés et c'est là, je crois, la cause primordiale de la coloration rouge de la tumeur.

Dans tous les cas ci-dessus l'évolution se bornait à l'extension superficielle localisée ou généralisée des lésions cutanées. Mais, ce n'est pas la seule éventualité possible. On connaît bien, maintenant, depuis les travaux de Darier (118, 119 et 120), l'extension profonde des lésions, ce qu'on est convenu d'appeler encore la cancérisation de la maladie de Bowen.

Nous ne pouvons mieux faire pour résumer le tableau clinique que de citer Darier (120, p. 60) : « Ce cancer est remarquable par son extension plutôt en surface qu'en profondeur, et par sa tendance végétante plutôt qu'ulcéreuse ; il donne lieu à des nappes bien circonscrites d'excroissances conglomérées, séparées par de profonds sillons, recouvertes de squames-croûtes et parsemées de points blancs, ressemblant à des grains de milium, son accroissement est assez rapide pour qu'il puisse en quelques mois, envahir une étendue aussi grande que la figure tout entière. Il peut donner lieu à des hemorrhagies profuses et rebelles. Contrairement à l'épithélioma baso-cellulaire il s'accompagne d'une adénopathie ; celle-ci d'abord régionale, est composée de ganglions petits, multiples et non conglomérés. ce qui les différencie de ceux de l'épithéliome spino-cellulaire. A un stade ultérieur il a une tendance à se généraliser. Les métastases se font par les voies lymphatiques et peuvent donner lieu à du cancer des ganglions internes, du poumon, du péritoine, et probablement d'autres organes encore. »

Mais, avant de se généraliser à toute la face comme dans le cas du malade de Darier, le cancer de la maladie de Bowen est d'abord localisé à l'un des éléments et l'on a pu saisir la

« dégénérescence » locale (nous ne voulons en rien préjuger ici, de la nature de l'affection telle que nous la concevons), de l'un des éléments. Ainsi, par exemple, dans l'observation suivante de M. A. H. Roffo :

OBSERVATION XXXIV (*M. Angel H. Roffo*, 433). — H. G., argentin, 69 ans, manœuvre.

Antécédents héréditaires : sans importance. Dans son jeune âge a eu la fièvre jaune et la fièvre typhoïde ; n'a jamais eu de maladies vénériennes. Grand fumeur. Autrefois fut un grand buveur, mais depuis 25 ans ne boit plus du tout.

L'état général est bon. Cet homme se sent fort et jouit d'un bon appétit.

Maladie actuelle. — Il y a deux ans sont apparues des lésions au niveau de la main, débutant par des taches foncées, puis, plus tard, apparition de verrues plates, discoïdes. Ces plaques ont augmenté de volume peu à peu, l'une d'elles ayant atteint 1 cm. de diamètre. Six mois plus tard, apparition de lésions semblables au niveau de la face, beaucoup plus marquées sur la pointe et l'aile du nez. L'ulcération d'une des plaques discoïdes se produit simultanément au niveau du nez et de la main. Le fond de l'ulcération est rougeâtre, granuleux, saignant avec facilité. Les bords sont épais, bien découpés. Quelque temps après, apparaît un tissu végétant qui se recouvre d'une épaisse couche kératosique, de la même façon que les autres formations dont quelques-unes sont papulo-squameuses, alors que les plus développées ont l'aspect hyperkératosique. La peau de cette région s'amincit, devient lisse et douce, et se recouvre de squames très fines, squames recouvrant également les autres formations soit petites, lenticulaires, soit en forme de disques ou de pastilles.

L'examen histologique d'un élément papulo-discoïde extirpé montre que la peau qui entoure cette formation conserve sa structure normale, structure qui disparaît en arrivant à la papule discoïde, on remarque, cependant, une tendance à la formation d'une couche cornée parakératosique, ainsi que l'existence de quelques cellules pavimenteuses du corps muqueux de Malpighi, avec altérations au niveau du noyau qui est monstrueux dans quelques cellules, double dans d'autres, ou encore présente des altérations vacuolaires. La

peau qui recouvre les éléments discoïdes de la main, présente des altérations marquées dans les différentes couches. La couche cornée est très épaissie par la présence de nombreux feuillets superposés ; entre les zones de parakératose en formation, on voit des corpuscules arrondis provenant des cellules dyskératosiques.

Au niveau du corps malpighien, les altérations cellulaires sont plus profondes. Les cellules épineuses perdent la régularité de leur disposition, elles sont tuméfiées, inégales et on constate autour du noyau une zone claire qui occupe presque tout le corps cellulaire, altération que Danel considère comme due à l'œdème parenchymateux, comme ce que l'on observe dans la maladie de Paget. A côté de cette vacuolisation, on constate d'autres altérations nucléaires. Les noyaux perdent leur forme ovoïde, se rétractent, la forme semi-lunaire étant la plus courante, à certains niveaux la chromatine se désagrège, dans d'autres, au contraire, elle se tuméfie ; on trouve quelques cellules possédant plusieurs noyaux. La couche basale a perdu sa régularité, ainsi que la forme typique en palissade, perdant du même coup sa forme habituelle, en cellules hautes. Le tissu conjonctif papillaire présente une infiltration nodulaire, d'où part une infiltration interstitielle. Cette infiltration est constituée par des cellules rondes, des lymphocytes et des plasmazellen.

Les altérations histologiques de la peau, en une plaque papulo-ulcéreuse, sont plus accentuées. La dégénérescence cornée et la formation vacuolaire des cellules pavimenteuses atteint son intensité la plus grande. Cette altération, que l'on observe en général au niveau des couches les plus superficielles de l'épithélium, atteint en certaines zones les cellules les plus profondes avec dissociation et disparition totale de la couche granuleuse.

Sur les préparations de tissu extirpé d'une ulcération de la main, on peut apprécier au maximum l'évolution de la lésion, où le processus de dermatose arrive à l'épithéliomisation.

Sur la peau de cette région, on trouve une plaque cornée végétante, crouteuse, avec des poussées malpighiennes qui s'insinuent en profondeur avec des cellules épithéliales monstrueuses qui arrivent à former des groupes isolés dans le chorion.

Le diagnostic de cette affection se base donc sur la symptomatologie suivante : apparition en une région quelconque de la peau, mais spécialement au niveau des extrémités et de la face, d'élé-

ments papulo-squameux de forme lenticulo-numulaire ou en disques qui se groupent, constituant parfois de larges plaques. Ces formations, qui varient suivant l'époque de leur évolution, peuvent être papuleuses, et alors sont dures, à surface papillomateuse ou plane, légèrement ombiliquée, mesurant seulement quelques millimètres d'épaisseur et présentant une coloration variant du violet marron foncé au rose chair intense. Plus tard, ces formations deviennent hyperkératosiques et se recouvrent alors de squames cornées qui s'épaississent par stratification ; ces squames de coloration jaune gris, laissent à découvert, en se détachant, une surface rouge, granuleuse, humide et qui parfois saigne avec facilité. La peau des régions atteintes est amincie et présente en général des taches arrondies ou irrégulières, mais bien limitées, de coloration rosée au marron violet, mais toujours ayant tendance à former des squames donnant à la peau un aspect atrophique.

L'épithéliomisation est la règle. Sur le malade que j'ai étudié, cette évolution s'est produite, d'abord au niveau du nez, puis au niveau de la main gauche. La guérison a été obtenue par la radiothérapie.

M. M. Gougerot et Burnier et Mlle O. Eliascheff ont apporté récemment (197 bis) deux observations qui montrent que l'affection peut prendre un aspect papillomateux au cours de l'évolution et que cet aspect indique la cancérisation. Dans la première observation, la zone centrale qui marquait la cancérisation naissante était mamelonnée, et dans la deuxième observation elle était papillomateuse à gros mamelons, squameuse sans ulcération. L'aspect clinique végétant s'explique d'après eux par l'énorme acanthose, la papillomatose et par l'envahissement en profondeur des foyers néoplasiques.

Nous signalerons enfin l'observation suivante de M. Noguier-Moré (389) dans laquelle cette « cancérisation » a coïncidé avec un traitement antisypilitique.

OBSERVATION XXXV (*M. Noguier-Moré*, 389). — A côté des lésions papulo-squameuses et papulo-croûteuses, on peut observer, sur les présents moulages, les lésions initiales de dermite. Ces lésions-

sont restées latentes pendant 20 ans, la transformation cancéreuse s'étant produite en un seul point seulement. Un traitement approprié par la radiumthérapie permit la guérison rapide de la lésion.

A l'étude attentive de la malade, nous avons trouvé tout un cortège de stigmates d'hérédo-spécificité (nez en selle, voûte palatine en ogive, surdité labyrinthique, etc...). On fait un traitement spécifique intense, et au bout de peu de mois, la malade se présente avec une réactivation de toutes les lésions de dermite, qui, en quelques mois subissent une transformation épithéliale, reproduisant toute une diversité d'aspects cliniques d'épithélioma ulcéreux, végétant et nodulaire.

Donc, cette dermite latente, développée sur un terrain hérédo-syphilitique, a subi un fort coup de fouet du fait d'un traitement arsenical intense. Connaître comment agit un terrain hérédo-syphilitique sur la production ou la prédisposition au cancer, ainsi que la cause d'un coup de fouet intense à la suite d'une médication spécifique, sont autant de problèmes à résoudre. Aussi, nous limitons-nous à signaler ces faits, pour qu'on en tienne compte et qu'on les ajoute à tous ceux de réactivation ou d'aggravation de processus cancéreux développés sur des fonds de sclérose syphilitique à la suite de l'institution d'un traitement spécifique non adéquat.

Alors même que la lésion cancéreuse se développe sur un fond syphilitique, notre attention doit se diriger en premier lieu, il ne faut pas l'oublier, vers le processus cancéreux ; le traitement spécifique, très intéressant, devant être réservé pour le moment où la lésion cancéreuse sera déjà en voie de guérison.

Ce ne sont pas seulement ces faits que nous voulions démontrer dans le cas présent, mais encore faire voir qu'un terrain syphilitique, même en l'absence de lésions scléreuses visibles cliniquement, est capable d'influencer le développement ainsi que les métastases des processus cancéreux.

Néanmoins, l'évolution des lésions vers un épithélioma profond ou viscéral ne s'observe pas dans tous les cas, loin de là, et de plus elle est toujours très tardive.

Cette dernière constatation permet de porter un pronostic relativement favorable pour ces lésions qui sont pourtant, à

notre avis, comme nous le dirons plus loin, de nature cancéreuse d'emblée. Ce pronostic n'est guère plus sombre que celui d'un épithélioma baso-cellulaire lorsque la maladie de Bowen est vue à son stade épidermique. A ce moment là on peut tout espérer d'un traitement qui détruirait, par un procédé quelconque, toutes les lésions cutanées. Les évolutions purement locales et superficielles des cas remontant à quarante ans permettent d'envisager avec confiance la thérapeutique de la maladie de Bowen.

Diagnostic.

Nous n'aborderons pas ici le diagnostic de toutes les formes de la maladie de Bowen de la peau que nous avons décrites dans les pages précédentes. Nous nous exposerions à des redites inutiles. Il nous semble plus logique d'envisager dans la dernière partie de cet ouvrage seulement, le diagnostic des dyskératinisations épithéliomateuses en général. Ainsi, nous pourrions discuter leur diagnostic différentiel, et voir comment on peut les distinguer des autres dermatoses qui peuvent les simuler. Puis, le diagnostic de néoplasme étant établi, nous verrons, à ce moment-là, comment on peut faire celui de la forme clinique de l'épithélioma. Ainsi, nous ne serons pas amené à répéter plusieurs fois les mêmes choses.

Mais, à l'encontre des localisations extra-mammaires de la maladie de Paget pour lesquelles non plus nous n'avons pas discuté le diagnostic, la maladie de Bowen peut se présenter sous des aspects cliniques qui n'orienteront pas d'emblée vers le diagnostic d'épithélioma cutané. C'est, d'ailleurs, ce qui nous a déterminé à distinguer les formes cliniques que nous avons décrites dans les pages précédentes.

Aussi, tout en renvoyant à la dernière partie de ce livre, pour le diagnostic des autres formes, nous allons dire ici quelques mots de celui de la *forme papulo-croûteuse*.

Cette forme peut simuler les syphilides tertiaires tuberculeuses ou psoriasiformes circonscrites. Le diagnostic différentiel peut même être très délicat dans certains cas, dans lesquels le placard de maladie de Bowen prend en son centre un aspect pseudo-cicatriciel, ainsi qu'on l'a signalé plusieurs fois, dans l'observation de M. Pautrier (398) par exemple. Néanmoins lorsqu'on constatera la présence d'une zone centrale ayant des tendances à se scléroser et à se déprimer, il en découlera une présomption de syphilis, à moins que les lésions ne remontent à de très nombreuses années. En tout cas, si l'on avait la moindre présomption, on sera toujours autorisé à tenter un traitement d'épreuve. Notre observation XXVI montre bien les difficultés que l'on rencontre parfois pour éliminer à coup sûr ce diagnostic lorsqu'on ne trouve pas d'ulcérations vraies, creusées, rondes, taillées à pic, contenant un pus sanieux, sous les croûtes et lorsqu'il semble y avoir une tendance cicatricielle à côté des lésions papulo-croûteuses

CHAPITRE III

Etude clinique de la maladie de Bowen des muqueuses.

La maladie de Bowen des muqueuses a été signalée neuf ans après celle de la peau. C'est en effet en 1921 que M. Jessner (247) en publia les deux premiers cas, dont nous donnons ci-dessous les observations. La première d'ailleurs était beaucoup plus ancienne puisqu'elle avait été prise en 1889 et qu'elle avait donné lieu à une communication de Neisser au II^e Congrès allemand de Dermatologie intitulée : « *Sur l'état actuel de la connaissance de la psorospermose* ». Le diagnostic rétrospectif fut fait par M. Jessner. Ainsi, pour la maladie de Bowen des muqueuses, comme pour celle de la peau et comme également pour la maladie de Paget, nous voyons au fur et à mesure que se précisent les caractères de l'affection des faits anciens bien observés et bien étudiés, apparaître comme des cas « avant la lettre ». M. Jessner a pu examiner les coupes présentées par Neisser en 1891 au Congrès et affirmer le véritable diagnostic.

Son article paru dans les *Archivs für Dermatologie und Syphilis* échappa aux auteurs français qui ont considéré pendant

plusieurs années le premier cas publié comme étant celui de leurs trois compatriotes MM. Hudelo, Oury et Cailliau (233) qui présentèrent le 6 avril 1922 à la *Société française de Dermatologie* sous le titre de *Dyskératose érythroplasiforme de la muqueuse vulvaire* une malade atteinte d'une lésion des grandes lèvres qu'ils affirmaient, sur la foi de la biopsie, être une maladie de Bowen. Nous avons nous-même commis cette erreur (340) que nous avons rétractée ensuite (387).

Il faut considérer les deux cas de MM. Jessner comme les premiers en date et reconnaître à cet auteur le mérite d'avoir décrit la localisation muqueuse de l'affection.

En 1924, M. L. Richon lui consacre sa thèse inaugurale (426). Outre le cas de MM. Hudelo, Oury et Cailliau, il apportait deux observations nouvelles, mais ainsi que nous l'avons dit, les cas de M. Jessner lui avaient échappé, il croyait apporter les trois premiers cas connus.

Depuis la publication de ce travail, d'autres cas ont été publiés. Ainsi que nous l'avons dit au chapitre I^{er} consacré à l'histoire de la question, M. S. Yoshida (559) ayant dressé la statistique des cas de maladie de Bowen publiés, on trouve dans ses tableaux récapitulatifs (pp. 99 à 101) cinq observations de localisations muqueuses contre trente-trois de localisations cutanées. Mais ces tableaux ne renferment pas tous les cas des muqueuses et nous en avons fait la critique dans un article récent écrit en collaboration avec MM. Nicolas et Massia (387).

Les cinq cas relevés par l'auteur japonais sont ceux de M. Richon, de M. Delbanco (130) (lésions de la jambe et de la vulve), de M. Kleeberg (264) (pénis), de M. Bloch (52) (vulve) et de M. Rusch (440), (vulve, grande lèvre). On voit, par cette énumération, que plusieurs cas lui ont échappé. Tout d'abord, dans son tableau, on ne voit figurer en face du nom de M. Richon qu'un seul cas ; il faut donc en ajouter un second, puisque cet auteur ayant rapporté trois observations en avait deux d'inédites. D'autre part l'observation de MM. Hudelo, Oury et Cailliau ne figure pas dans le tableau en question, non plus d'ailleurs que celles de M. Jessner. Les recherches bibliographiques que nous avons faites nous ont encore montré que les cas de MM. Dartigues et Mircouche (126), de M. Tullio Sco-

mazzoni (459) et de M. S. Szathmary (503) avaient également échappé à M. Yoshida et que le cas de M. G. Gutmann (205) qui figure dans son tableau comme lésion cutanée (main, face, nez) est en réalité un cas de la muqueuse vulvaire.

En complétant le tableau en question avec les cas qui n'y figurent pas on arrive donc au total de quinze observations de dyskératose de Bowen des muqueuses, car M. Jessner a rapporté deux observations et M. T. Scmazzone, trois. Nous avons d'autre part apporté trois nouveaux cas, dans notre article avec MM. Nicolas et Massia (387). Il existe par conséquent actuellement, à notre connaissance, dix-huit observations de cette affection.

Il est donc possible de dresser son tableau clinique. Mais, avant, nous allons rapporter les premières observations publiées : celles de M. Jessner (247) et celle de MM. Hudelo, Oury et Cailliau, après quoi nous exposerons nos observations personnelles.

OBSERVATION XXXVI (M. Jessner, 247). — C'est un cas très ancien de la Clinique de Breslau sur lequel on a déjà une fois rapporté, avec d'autres points de vue. En 1891, donc au temps où la question de la nature coccidienne des « corps ronds de Darier » était aiguë, Neisser, au sujet d'une communication « *Sur l'état actuel de la connaissance des psorospermoses* », au II^e Congrès, donna une description clinique et histologique de ce cas, sans arriver à une conclusion sur la nature des altérations épithéliales trouvées. Toutefois, il penchait manifestement plutôt à voir dans la maladie une psorospermose. A l'heure actuelle, on n'a pas pu retrouver l'histoire de la maladie, mais il existe un certain nombre de coupes, les mêmes qui furent montrées au Congrès. Le diagnostic histologique n'a pas été posé. C'est seulement maintenant, après les travaux de Bowen et de Darier, qu'il a été possible de la cataloguer comme une « maladie de Bowen ». Sur l'évolution de la maladie, je suis obligé de répéter ce que Neisser disait en 1891 :

« En 1889, il nous fut amené un ouvrier âgé de 63 ans, qui avait remarqué depuis environ un an, un épaissement dur, gros comme un pois, sur le sillon de la couronne du gland ; cet épaisse-

ment s'était développé petit à petit et de temps en temps suintait. Le dernier coït remonte à huit mois. C'est trois semaines après qu'apparurent les premiers signes. Il n'a eu aucun traitement.

« L'examen montra un paraphimosis, quatre ou cinq cicatrices anciennes situées sur le gland et sur la face interne du prépuce, en commençant à gauche au voisinage du frein, une lésion nodulaire, longue de trois ou quatre centimètres et large d'un cm. $\frac{1}{2}$, s'étendant très près du sillon balano-préputial, en palpant on la sentait assez dure, un peu élastique. La surface de cet épaissement nodulaire était légèrement érodée et en partie recouverte par un peu de sang desséché. A la pression, de nombreux bouchons jaunes se vidaient de cette lésion dure du prépuce, bouchons qui, à l'examen microscopique, sont constitués par de nombreuses et grosses cellules épithéliales, en partie superposées en bulbe d'oignon. — A droite, on trouvait un ganglion inguinal hypertrophié. Sur la peau, on voyait seulement des traces d'anciennes lésions de grattage : pigmentation et petites cicatrices.

« Le diagnostic hésitait entre un chancre syphilitique, quoiqu'il niait la possibilité de l'infection et un cancroïde, possible à cause de l'âge du malade. La totalité de la surface fut excisée quelques jours plus tard jusque dans le sillon balano-preputial, aussi profondément qu'il fut possible. Huit jours plus tard, la plaie guérissait par première intention, et il n'y eut pas d'autres signes généraux permettant de soupçonner la syphilis, quoique le malade ait été revu six mois et un an après. »

Résultats histologiques actuels : On peut distinguer sur les préparations plusieurs secteurs. La peau normale se transforme en un épaissement duquel partent, dans la profondeur, des bourgeons fins de longueur égale. Dans la zone voisine, les bourgeons sont plus larges et pénètrent plus profondément. Puis une courte étendue lui fait suite où ils sont à peu près de même structure que dans la première zone (avant la précédente), finalement, il y a une zone d'épithélium régulièrement élargi et érodé.

La couche cornée est parakératosique là où elle est conservée, imbibée de sang par endroits, et en général mince. Aux deux endroits, on trouve une couche croûteuse. La couche granuleuse est conservée seulement par places.

L'épithélium montre, même sur des bourgeons proliférés profon-

dément, une limitation très nette du côté du chorion. Deux de ces bourgeons, qui pénètrent surtout très profondément sont excavés dans leur milieu, et dans l'un d'eux, on peut suivre cette lumière jusqu'à la surface. Ces derniers doivent être les endroits, où l'on avait trouvé des concrétions de forme miliaire (bouchons) décrits ci-dessus. Dans toute l'étendue de la préparation, et surtout dans les bourgeons les plus profonds, les cellules épithéliales sont rangées sans ordre et imbriquées les unes sur les autres. Déjà avec un faible grossissement on est frappé par des grosses masses de noyaux irréguliers, très intensément colorés et se trouvant aux endroits les plus altérés, et aussi par des superpositions en couches concentriques (mais seulement en certains endroits et rarement), réalisant la formation de globes cornés au début.

A un fort grossissement, on trouve — à côté de nombreuses mitoses — d'assez nombreuses formations rondes, comme entourées d'une membrane et de grosseurs différentes, lesquelles présentent des noyaux très souvent déformés ou même en sont complètement dépourvues, *corps ronds de Darier* ; ceux-ci peuvent être assez isolés, ainsi dans la couche cornée parakératosique, ici à côté des « grains » et autres formations dyskératosiques. Les noyaux des cellules épithéliales sont, en général, de structure irrégulière, souvent entourés d'une vacuole. Par opposition à cet œdème intracellulaire très prononcé, l'œdème inter-cellulaire est d'une intensité bien moins prononcée, mais peut être mis en évidence en certains endroits. Sans ordre parmi ces cellules réticulaires — en elles-mêmes aussi irrégulières — se trouvent (reliées à leurs voisines par de petits ponts inter-cellulaires bien conservés) des cellules très grosses, d'une structure tout à fait irrégulière, dans lesquelles le protoplasma peut à peine se voir. Dans leur intérieur se trouvent des masses de noyaux géants, entourés d'une vacuole, enroulés en boule, avec des nucléoles qui frappent par leur nombre et surtout par leur grosseur et très colorés, souvent gros comme un noyau normal d'une cellule réticulaire. Sur un grand nombre de ces noyaux, on peut mettre en évidence leur mode de production par une foule de noyaux de grosseur normale, sur d'autres on ne voit que la masse nucléaire unie.

A côté de cela, on peut constater un nombre bien moins important de cellules, grosses également comme 4-5 cellules réticulaires nor-

males, dont le noyau apparaît comme déchiqueté et dispersé. Toutes ces formations cellulaires sont le plus fortement et le plus souvent exprimées dans les parties proliférées le plus profondément, mais on peut rencontrer aussi, à l'intérieur et au voisinage immédiat de la couche cornée, des masses nucléaires pelotonnées, sans que celles-ci se soient modifiées en leur forme, notamment elles ne paraissent pas « comme entourées d'une membrane ». En dehors de ces cellules, qui attirent surtout l'attention, on constate l'existence de nombreuses cellules, qui varient beaucoup dans leur grosseur, montrant plusieurs noyaux, sans que ceux-ci soient pelotonnés dans une masse unique. A côté, il y a de nombreuses mitoses.

Dans le corps papillaire se trouve une infiltration en masse — entourant des bourgeons épithéliaux proliférés — et arrivant en hauteur par des traînées étroites, constituée par des cellules rondes à noyaux pycnotiques et surtout par des plasmazellen. Il est rare de voir cette infiltration être beaucoup plus intense autour et sous des bourgeons peu proliférants, qu'elle ne l'est chez ceux qui ont pénétré le plus profondément.

Les vaisseaux du corps papillaire et du chorion sont très profondément distendus. Dans les couches profondes du chorion, excepté l'infiltration autour des vaisseaux et des glandes, il n'y a aucune altération.

OBSERVATION XXXVII (*M. Jessner*, 247). — J. R..., ouvrier agricole, 69 ans. Plusieurs années avant son entrée à la Clinique, l'attention du malade fut attirée sur un foyer dur, brunâtre, de la grandeur environ d'une pièce de dix pfennigs, situé sur le prépuce, — par ce fait qu'il éprouvait des douleurs en touchant cet endroit. La partie malade fut cautérisée par un médecin, mais ne guérit jamais tout à fait et fut le plus souvent recouverte d'une croûte.

A l'examen : Rien à signaler aux organes internes. R. W. : négative. Sur la partie dorsale de la verge se trouvent deux éflorescences, siégeant l'une à côté de l'autre et se confondant à l'endroit où elles se touchent, ayant une longueur d'un cm. $\frac{1}{2}$. L'une, siégeant sur le prépuce, montre une surface érodée, d'un rouge sombre, brillante et suintante, elle est peu infiltrée, sensible à la pression et s'élève peu au-dessus de la peau saine environnante. Le bord

polycyclique est nettement dessiné. Elle est entourée d'une bordure violacée. L'autre, située sur la verge elle-même, est très infiltrée, hyperkératosique et de coloration grise-brune. Les ganglions inguinaux sont hypertrophiés légèrement. Sur la peau du dos, il y a des verrues séniles fortement prononcées. En outre de celles-ci, il y a des efflorescences moins visibles, de coloration brunâtre pâle, peu élevées et rugueuses. Sur la moitié droite du cou, immédiatement au-dessous de la branche horizontale de la machoire inférieure, il existe un nodule violacé, induré, à surface un peu érodée. Sur la malléole interne droite, on trouve une érosion grosse comme une pièce de 5 marks environ, qui, de temps en temps, suinte, et parfois montre une tendance à s'épidermiser.

Cliniquement, on posa le diagnostic de maladie de Paget extramammaire. On fit la circoncision et l'excision du foyer, situé sur le dos de la verge, la guérison fut très lente. Les ganglions inguinaux n'avaient pas changé durant le séjour de deux mois dans la clinique.

Examen histologique. — On peut nettement distinguer deux parties, correspondant aux segments érodés et hyperkératosiques (point de vue clinique) du foyer de la maladie.

1°) *Partie hyperkératosique* : la couche cornée est complètement altérée (parakératose), en partie décomposée en lamelles, en beaucoup d'endroits elle pénètre sous forme de bourgeons dans l'épithélium. Ici, on trouve surtout — en outre des noyaux des cellules cornées parakératosiques — d'autres images de noyaux plus ou moins fortement colorés, et de formes et de grosseurs des plus différentes. On trouve seulement quelques « corps ronds » nets, isolés, et au contraire beaucoup de « grains » et de masses de noyaux lisses pelotonnés. La couche granuleuse manque par endroits.

L'épithélium est fortement proliféré, en bourgeons tantôt larges, tantôt étroits, parfois nettement délimité. Seulement par place, cette limitation est effacée par la pénétration de nombreux leucocytes polynucléaires. Tout l'épithélium apparaît comme irrégulier, avec perturbation des éléments, il montre un œdème intra-cellulaire très prononcé, tandis que l'œdème inter-cellulaire est peu marqué et seulement par places, où des leucocytes ont immigré. On n'a constaté nulle part la formation de globes cornés. Les

« corps ronds » typiques ont pu être trouvés seulement dans le tissu réticulaire et tout à fait isolés. Ici aussi, ce qui frappe, ce sont de grosses cellules (déjà décrites dans le cas précédent) avec leurs noyaux pelotonnés, polymorphes, entourés d'une zone vide. Ici aussi la liaison de ces cellules avec leurs voisines est pour la plupart bien conservée. De même, on peut trouver ici aussi de très grosses cellules avec des noyaux fragmentés.

'2°) Dans la partie de la préparation, apparaissant à l'examen clinique comme érodée, la couche cornée manque totalement, de même que la couche granuleuse. L'épithélium est, ici aussi, considérablement élargi, partout nettement délimité en bas, les bourgeons réticulaires en partie effacés. Les altérations de l'épithélium sont moins prononcées en ce qui concerne l'irrégularité, la pénétration mutuelle et la perturbation de la structure, que dans la partie hyperkératosique ; à côté de l'œdème intra-cellulaire, on peut ici constater nettement l'œdème inter-cellulaire. On trouve des « corps ronds » seulement très isolés et peu typiques et les grosses cellules à noyau pelotonné sont rares. L'épithélium est souvent traversé par des leucocytes.

Dans le corps papillaire de toute la préparation, il y a une infiltration très dense avec de nombreux plasmazellen, des cellules rondes, des cellules géantes isolées, du type de Langhans, avec des corpuscules de Russel assez nombreux, avec des leucocytes polynucléaires à noyaux pycnotiques et quelques mastzellen. En général, l'infiltration est plus prononcée sous la partie érodée que sous la partie hyperkératosique.

Les vaisseaux du corps papillaire et de la couche supérieure du chorion sont nettement élargis. Les fascicules élastiques manquent dans le domaine de l'infiltration. Dans le chorion, aucune altération, excepté l'élargissement des vaisseaux et l'infiltration péri-vasculaire.

OBSERVATION XXXVIII (MM. Hudelo, Oury et Cailliau, 233). — *Dyskératose érythroplasiforme de la muqueuse vulvaire*. — Mme L..., 55 ans, nous consulte le 15 mars 1922 pour des lésions des grandes lèvres remontant à leur premier début sur la muqueuse de la grande lèvre droite à 1907, légèrement prurigineuses et cuisantes. Le pre-

mier placard, lentement extensif, fut en 1916, biopsié et traité à l'hôpital St-Joseph par un curettage, à la suite duquel la malade resta guérie deux ans. En 1918, réapparition *in situ* d'un nouveau placard qui gagne peu à peu toute la face muqueuse de la lèvre droite. Enfin, depuis 3 mois, apparition de nouvelles lésions analogues sur la face muqueuse de la moitié inférieure de la grande lèvre gauche.

Cette malade est bien portante, non spécifique (R.W. négative), mère de 5 enfants bien portants, toujours bien réglée jusqu'à 44 ans.

Objectivement, le placard droit, de teinte rougeâtre, à contours bien limités, un peu cycliques est lisse, sec, sauf vers l'entrée du vagin où l'on note peut-être un peu d'exulcération avec suintement séreux ; aucune infiltration à la palpation. La lésion se continue par en haut vers le capuchon clitoridien où elle déborde sur le tégument cutané.

La lèvre gauche qui présente à sa moitié supérieure les caractères de l'atrophie senile, offre à considérer dans sa moitié inférieure un placard rouge ovalaire lisse non infiltré.

Les lésions se continuent insensiblement avec la muqueuse saine. Pas d'adenopathie. Aucune lésion constatable sur la peau du reste du corps.

Histologiquement, une coupe pratiquée sur la grande lèvre droite montre la partie la plus superficielle de la muqueuse en partie cutisée par places (couche de kératine recouvrant une couche granuleuse), tandis qu'à côté kératine et stratum granulosum sont remplacés par une couche de parakératose. — Dans les couches de kératine, on voit de nombreuses cellules dyskératosiques sous forme de corps ronds à double contour, transparents, avec ou sans noyaux, sans granulations de kérato-hyalines, ayant achevé leur évolution.

Le corps muqueux sous-jacent montre des cellules arrondies, qui ont perdu leurs dentelures et leurs filaments. Parmi elles, un certain nombre se différencie avec la plus grande netteté par leur grande taille. Elles sont de deux ordres : a) cellules rondes ou ovalaires, à noyau simple, double ou multilobé, à protoplasme kératinisé et même avec granulations de kérato-hyaline ; bon nombre d'entre elles sont limitées par une membrane à double contour. Elles semblent logées dans une vacuole du corps muqueux. Ce sont des cellules malpighiennes dyskératosiques ; — b) cellules à protoplasme vacuolisé, à noyau très hypertrophié, souvent bourgeonnant, mûri

forme, pouvant remplir toute la cellule ; ils peuvent être multiples, en pycnose ou en caryorhexis. De pareilles cellules métatypiques donnent l'impression d'éléments en voie d'évolution néoplasique. — Au total, le corps muqueux présente une acanthose marquée.

La zone sous-papillaire comporte de nombreux infiltrats cellulaires, nodulaires ou diffus, riches en polynucléaires et en plasmazellen.

Du côté gauche, même ordre de lésions, mais moins avancées ; l'évolution cellulaire dyskératosique est seulement ébauchée.

En résumé, lésions dyskératosiques de la muqueuse des deux grandes lèvres, plus anciennes, plus accentuées à droite, où il semble qu'on assiste à une ébauche de transformation néoplasique.

OBSERVATION XXXIX (*Personne*, 387, *en partie*). — Mme R... Juliette, âgée de 34 ans, entre le 6 décembre 1923 à la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille pour une lésion érythémateuse de la face interne de la grande lèvre droite qui date de cinq ans mais qui a considérablement augmenté depuis un an.

On ne relève rien de particulier à signaler dans ses antécédents héréditaires, ses parents sont bien portants. Dans ses antécédents collatéraux on note l'existence de sept sœurs bien portantes.

Dans ses antécédents personnels on relève qu'elle a toujours joui d'une très bonne santé habituelle. Elle ne signale seulement qu'une grippe très sévère en 1918. Elle est mariée, son mari est bien portant. Elle a eu trois grossesses : la première s'est terminée par une fausse-couche de quelques semaines, la seconde par la naissance d'un enfant bien portant mort à sept mois d'entérite, enfin la troisième par la naissance d'un enfant actuellement âgé de 13 ans et très bien portant.

L'affection actuelle aurait débuté en 1918 après l'atteinte de grippe. A ce moment-là, la malade remarqua l'existence d'une petite lésion qui siégeait sur la face interne de la grande lèvre droite et qui était rouge et squameuse, de forme arrondie, non prurigineuse, des dimensions d'une pièce de 0 fr. 50 qui fut prise pour de l'eczéma sec (?).

Cette lésion conserva les mêmes dimensions et resta toujours à peu près semblable d'aspect jusqu'à il y a un an. La malade ce-

pendant signale que par moments il y avait à sa surface un suintement.

Mais, depuis un an, la lésion a considérablement grandi en surface.

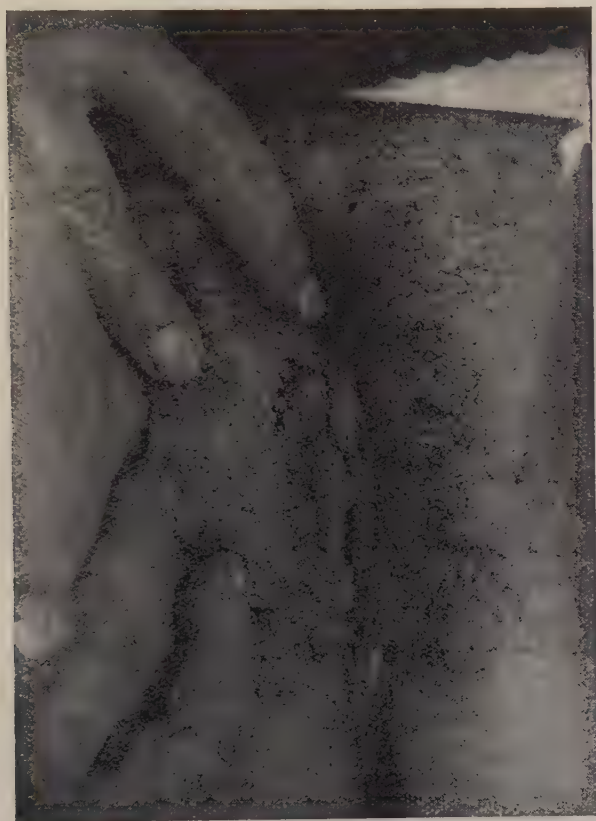


FIG. 68. — Photographie de la lésion vulvaire de la malade de l'observation XXXIX.

Actuellement, à l'examen, on constate l'existence d'une lésion qui occupe une grande partie de la face interne de la grande lèvre et qui déborde sur la face externe de la petite lèvre jusqu'au bord libre de celle-ci qui est d'ailleurs également intéressée ainsi qu'une partie de la face interne (fig. 68).

La forme de cette lésion est ovale, ses bords sont nets, de contour un peu géographique. Sa surface est constituée par une zone suintante et rouge avec, par places, de petits flots d'épiderme ou de muqueuse en apparence saine ou plutôt un peu blanchâtres et un peu hyperkératosiques.

La lésion ne repose pas sur une base infiltrée, mais la bordure très nette est un peu en saillie et est formée d'un fin liseré d'un millimètre de largeur, un peu blanchâtre et un peu hyperkératosique.

La lésion n'est pas douloureuse, mais elle est très prurigineuse, depuis quelque temps seulement d'ailleurs.

L'examen de la région inguinale révèle un petit ganglion sans caractères particuliers.

Le 19 décembre, on fait une biopsie de la lésion.

Le 5 janvier 1924. La malade est envoyée au Dr J. Coste pour être traitée par la radiothérapie. Elle est traitée par sa méthode personnelle : irradiation de la lésion vulvaire (pas de filtre, 2 milliamp., 17 cm. d'étincelle, temps : 50 minutes, ampoule Standard Coolidge, distance 28 cm.).

La cicatrisation est obtenue en six semaines.

Le 20 mars 1924. — On constate que l'irradiation a été insuffisante autour de la lésion où l'on constate une récidence en un point.

On fait une nouvelle irradiation (pas de filtre, 2 milliamp., 16 cm. d'étincelle, 50 minutes. Ampoule Stand. Coolidge, distance 28 cm.).

On obtient une guérison parfaite.

Quatre mois après, la malade meurt d'un néoplasme thyroïdien qui a été opéré. Elle avait été vue pour la dernière fois dans le service le 15 mai 1924, et on avait noté sur son observation : la lésion est complètement cicatrisée. Mais, la malade présente actuellement dans la région cervicale gauche, en avant du sterno-cléido-mastoïdien, une tumeur du volume d'un gros œuf de pigeon, irrégulière, bosselée, dure, de consistance cartilagineuse, mobile, non douloureuse. On porte le diagnostic de branchiome.

Examen histologique de la biopsie. — Le fragment examiné a été prélevé au niveau de la lésion siégeant sur la petite lèvre. Il n'a malheureusement pas intéressé la partie saine de cet organe.

La pièce a été traitée par les méthodes habituelles : inclusion à la paraffine, colorations diverses.

L'examen microscopique montre tout d'abord un certain degré de kératose superficielle sous forme d'une couche cornée assez fragile et se délitant facilement mais présentant partout encore des noyaux dans ses cellules. On trouve au-dessous une couche de Malpighi épaissie et très modifiée : les bourgeons interpapillaires

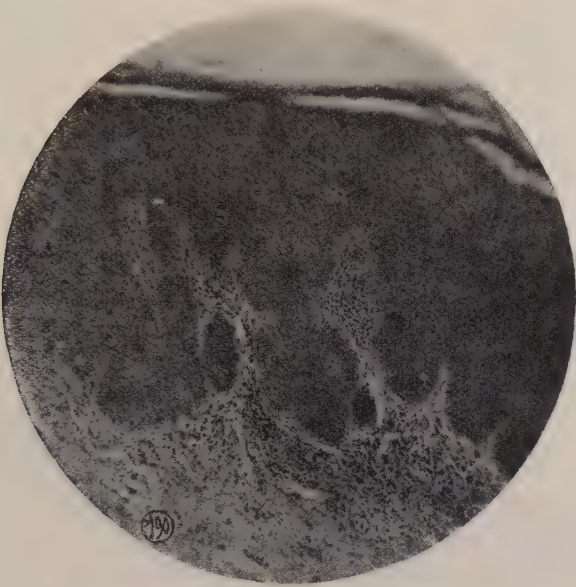


FIG. 69. — Microphotographie de la lésion vulvaire de la malade de l'observation XXXIX. Epaississement de la zone épidermique. Aspect spécial des bourgeons interpapillaires qui sont épaissis et multipliés. Gross. 50.

sont multiples, serrés, irréguliers, ils pénètrent dans la profondeur et là sont assez bourgeonnants (fig. 69). Cette couche est composée de cellules bien spéciales qui sont beaucoup plus serrées que les cellules de Malpighi. Elles donnent l'impression d'un néoplasme baso-cellulaire, mais à un grossissement suffisant on peut encore voir les filaments d'union, assez peu marqués d'ailleurs. Les noyaux sont volumineux, presque serrés les uns contre les autres ne laissant plus que très peu de protoplasme dans les cellules.

Parmi ces cellules, on en trouve un nombre assez notable ayant acquis des dimensions plus considérables (fig. 70). Ces cellules volumineuses ont un protoplasme clair et leur noyau est très modifié. Dans certaines, on voit un petit noyau rétracté et bosselé, dans un protoplasme clair et c'est tout, dans d'autres, au contraire, on voit

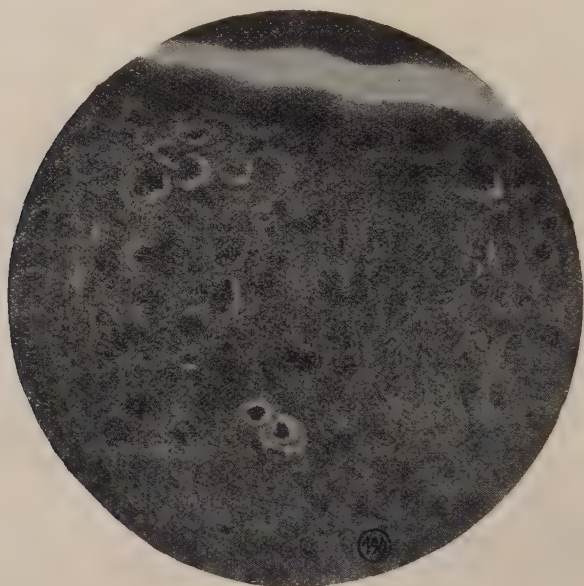


FIG. 70. — Microphotographie d'un point de la préparation précédente à un plus fort grossissement (210). On voit bien les cellules dyskératosiques.

autour du noyau un corps qui l'entoure, formant un grain, constitué peut-être par des débris du protoplasme, la zone périphérique restant claire. Enfin, certaines de ces cellules claires contiennent parfois des noyaux qui figurent des karyokynèses, sous forme de deux plaques équatoriales par exemple. Ces noyaux déformés sont soit isolés parmi les cellules à gros noyaux décrites plus haut, soit parfois réunis en groupes. Enfin au-dessus de cette couche malpighienne existe dans le derme une infiltration assez légère composée en grande partie de plasmocytes et de cellules conjonctives. On voit

dans ce derme quelques cellules chargées de pigment alors que même les cellules figurant la basale n'en comportent pas.

Dans la zone d'infiltration, on trouve quelques vaisseaux un peu dilatés. Mais leur nombre n'attire pourtant pas l'attention.

Nous avons pu nous procurer un fragment du corps thyroïde de la malade. L'examen histologique montre un néoplasme qui n'a pas l'aspect habituel de ceux généralement observés dans cet organe. Il n'y a pas de filaments d'union entre les cellules et rien ne permet d'affirmer qu'il s'agit d'une métastase des lésions cutanées. Au contraire, il nous semble que, bien qu'il n'y ait pas de plages colloïdes, on peut interpréter les enclaves cellulaires fortement colorées en rouge par l'éosine qu'on observe, comme des points de sécrétion. Par conséquent, il s'agirait d'un cancer thyroïdien primitif, d'aspect atypique et à marche très rapide.

OBSERVATION XL (*Personnelle*, 387). — Mme M... Mariette, 50 ans, vient consulter le 22 janvier 1928, à la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille, pour une lésion prurigineuse de la vulve déjà ancienne, accompagnée depuis trois ans d'une adénopathie inguinale qui a grossi brusquement ces derniers temps et qui, de ce fait, l'inquiète.

On ne note rien de spécial à signaler dans ses antécédents. Elle nie la syphilis. Elle n'a eu ni enfant, ni fausse-couche.

A l'examen, on note au niveau de la région vulvaire, les lésions suivantes :

1° Sur la face muqueuse des petites lèvres, à leur partie inférieure et débordant à leur partie postérieure sur la vulve, une lésion non ulcérée à contour arrondi, limitée par une ligne courbe interrompue par endroits, à bordure légèrement surélevée, un peu dure, qui paraît un peu transparente et qui ressemble à une bordure perlée minuscule.

Cette bordure laisse au centre de la lésion une muqueuse qui est cliniquement saine et qui ne présente que quelques petits filots blancs, un peu hyperkératosiques.

Sur la face muqueuse de la petite lèvre gauche, on trouve une lésion absolument semblable, mais beaucoup plus petite.

Ces lésions sont très prurigineuses.

2° Correspondant semble-t-il à ces lésions, il existe une adénite inguinale droite qui se présente comme une masse volumineuse,

composée de deux ganglions situés côte à côte, sans périadénite, bien mobile en masse sur les plans profonds. Cette adénopathie est absolument indolore.

A l'interrogatoire, on apprend que le début de ces accidents est déjà lointain. L'affection a débuté par des démangeaisons qui ont attiré l'attention de la malade il y a à peu près quatre ans. L'adénopathie n'est apparue qu'ensuite, il y a trois ans. Elle était à ce moment-là grosse comme une olive. Elle grossit peu à peu très lentement.

Il y a trois mois, brusquement, l'adénopathie se mit à grossir rapidement pour devenir volumineuse et atteindre les dimensions actuelles.

C'est cette brusque augmentation de volume qui détermine la malade à venir consulter.

L'examen général est entièrement négatif. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

En présence de l'aspect clinique des lésions, on pense à la possibilité d'un épithélioma pagétoïde de la vulve et on fait immédiatement une biopsie.

Traitement. — La malade est envoyée au Dr J. Coste pour être traitée par la radiothérapie. Elle est traitée par sa méthode personnelle : irradiation de la lésion vulvaire (pas de filtre, rayonnement moyennement pénétrant, 16 cm. d'étincelle, séance unique, 4.500 R.).

La lésion vulvaire guérit en six à sept semaines.

Apparition d'un ganglion à l'aîne droite.

On incise la peau (Dr Coste) et on fait l'ablation du gros ganglion trouvé sans s'occuper des plus petits qui l'accompagnent. Irradiation de la plaie opératoire suivant la même technique mais avec des localisateurs spéciaux. La guérison est retardée par un peu de sphacèle à la partie médiane de la plaie.

La malade est revue le 2 juin 1930. La guérison est complète. On constate un parfait état local et général.

Examen histologique des biopsies. — Les fragments prélevés au niveau de la lésion vulvaire et de l'adénopathie inguinale sont fixés par les méthodes habituelles (liquides de Bouin et de Regaud, formol salé). Ils sont inclus dans la paraffine et coupés en série. Les coupes sont colorées par les différentes techniques habituelles.

Elles nous ont semblé des plus intéressantes à étudier.

1° *La lésion vulvaire* : Est constituée essentiellement par un épaissement considérable de la couche de Malpighi (fig. 71). Sur les coupes, la limite entre la partie saine de la muqueuse et la lésion

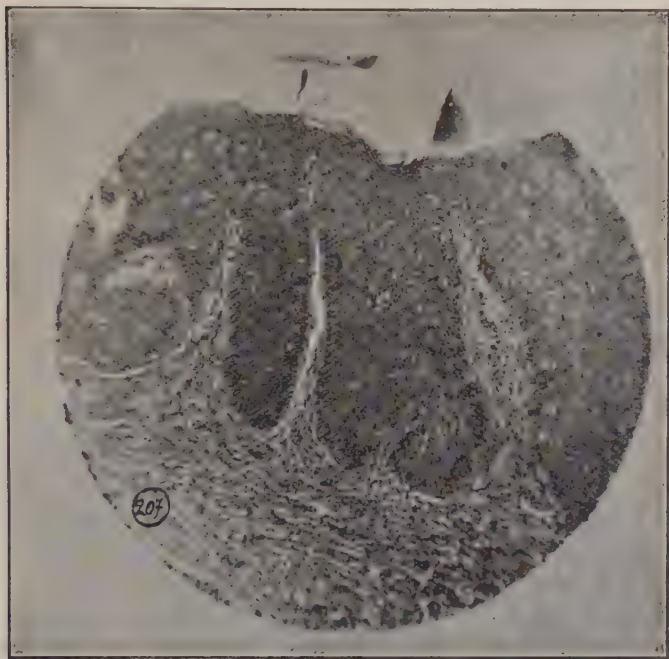


FIG. 71. — Microphotographie de la lésion vulvaire de la malade de l'observation XL. Remarquer l'hypertrophie sur place de la couche de Malpighi. Gross. 60.

est très nette. Si l'on examine l'extrémité des coupes, on voit une partie normale de la muqueuse qui brusquement s'épaissit, perd ses caractères normaux, pour prendre des caractères particuliers que nous allons rapidement décrire.

Cette augmentation de la couche de Malpighi est assez irrégulière. Les bourgeons interpapillaires augmentent de volume, ils sont souvent gros et massifs, écrasant les papilles, ces bourgeons se divisent à leurs extrémités (fig. 71). L'épiderme en ces points est

épaissi au moins trois ou quatre fois. D'autre part, cet épiderme est constitué par des cellules un peu anormales (fig. 72). Dans la partie la plus caractéristique, les bourgeons sont composés de cellules serrées à protoplasme relativement diminué et ceci dans toute

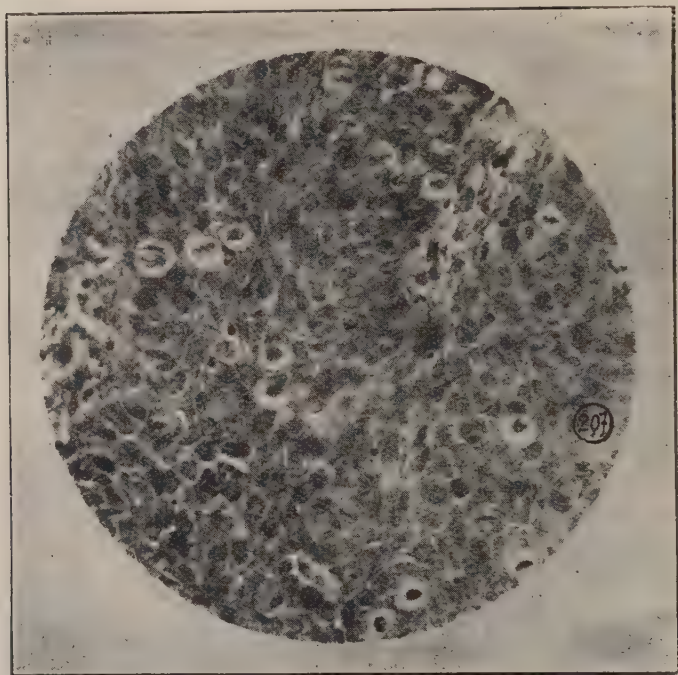


FIG. 72. — Un point de la préparation précédente à un plus fort grossissement (210).

la hauteur de l'épiderme. On ne voit plus les diverses couches de l'épithélium malpighien. On y trouve des noyaux qui prennent moins bien le colorant que les cellules normales de la peau. Quant aux filaments d'union, ils sont assez difficiles à percevoir. Ils ont presque disparu. Cependant, on peut néanmoins en trouver des vestiges autour de ces cellules. Le protoplasme est très réduit. L'aspect général de ce tissu fait à première vue penser à un épithélioma baso-cellulaire si on ne recherche pas les filaments d'union qui existent indubitablement.

Au-dessous de toutes ces lésions, il existe une zone inflammatoire d'infiltration à type mixte, c'est-à-dire formée de lymphocytes, de cellules conjonctives et d'assez rares plasmocytes. Il faut signaler également les dépôts pigmentaires qui sont peu abondants d'ailleurs. Enfin, notons dans cette couche inflammatoire la présence

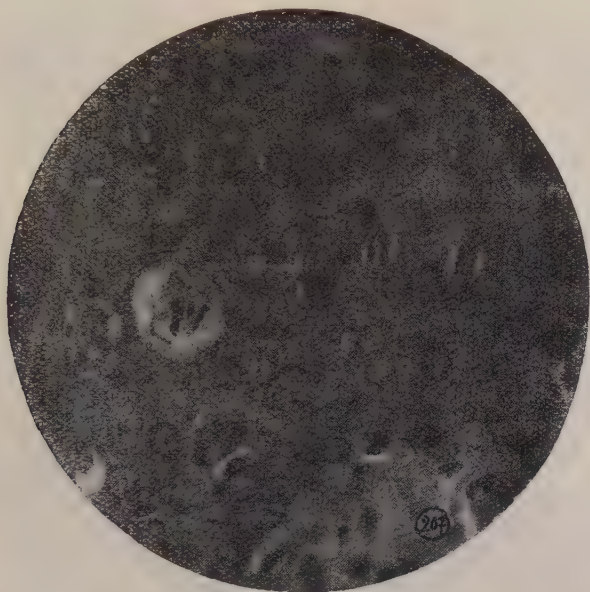


FIG. 73. — Microphotographie d'un point de la lésion vulvaire de la malade de l'observation XL. On voit les cellules dyskérotosiques et également les filaments d'union. Gross. 500.

de vaisseaux en nombre considérable, manifestement dilatés, peut-être néoformés.

Enfin, les cellules de la couche de Malpighi présentent parfois une disposition tout à fait spéciale. On trouve en effet (fig. 73) des cellules claires, à noyau déformé, rétracté ou repoussé dans un coin de la cellule. Les aspects présentés sont différents suivant les régions considérées. En certains points, il semble qu'on a simplement un noyau rétracté dans une loge qu'il occupait auparavant. Mais, en d'autres points, le protoplasme tout entier est résorbé et le noyau occupe souvent le centre de la cellule tout en étant souvent

rétracté et déformé. Souvent, on peut voir les filaments d'union au niveau de ces cellules même. Enfin, certaines d'entre elles présentent des karyokynèses absolument indubitables (fig. 72). D'autres, au contraire, semblent montrer des karyokynèses arrêtées, les cellules restant claires et le noyau semblant effrité. Toutes ces cellules



FIG. 74. — Microphotographie d'un point d'un ganglion inguinal de la maladie de l'observation XL. Remarquer les globes à centre dégénéré. Gross. 40.

sont de dimensions presque normales, à peine plus grosses que les cellules voisines. Elles s'écartent donc très nettement des cellules de la maladie de Paget. On voit également des cellules à noyau épineux ou à noyau effrité.

S'agit-il de cellules dites en dyskératose ou bien toutes ces cellules sont-elles des formes de karyokynèse ? Ceci est difficile à dire, car on voit sur les coupes toutes les formes possibles. Peut-être y a-t-il les deux. Mais un point est absolument indiscutable, c'est le nombre important des karyokynèses. Nous signalerons également deux

petits points qui nous semblent particulièrement importants : c'est l'existence d'un certain degré d'hyperkératose tout d'abord, et d'autre part dans quelques points superficiels, surtout près de la bordure de la lésion, une véritable couche granuleuse avec infiltration d'éléidine.



FIG. 75. — Microphot. d'une autre préparation d'un ganglion de la malade de l'obs. XL. On voit les boyaux épithélio-mateux. Gr. 50.

En résumé, on trouve au niveau de la vulve des lésions consistant en un épaissement de l'épithélium muqueux avec transformation des cellules qui deviennent nettement atypiques, bien que les filaments d'union persistent. Il y a un nombre imposant de karyokynèses et un certain nombre de cellules claires, à noyaux dégénérés, qui ne sont peut-être que des karyokynèses avortées ou monstrueuses, mais qui répondent au type de ce qu'on a appelé les cellules de Bowen, cellules dyskératosiques quoique différentes de celles de la maladie de Paget, généralement d'ailleurs elles sont plus petites que celles que l'on rencontre dans cette dernière affection.

Mais le point tout à fait curieux de ce cas c'est, à notre avis, le résultat de l'examen du ganglion.

2° *Le ganglion inguinal* : Ce ganglion, comme nous l'avons déjà dit, a été prélevé en même temps que le Dr Coste faisait le traitement radiothérapique de l'adénopathie. Son examen montre une



FIG. 76. — Un point de la préparation précédente à un plus fort grossis. (110). On voit le centre dégénéré et les cellules monstrueuses.

infiltration néoplasique tout à fait certaine avec les caractères suivants :

Le ganglion qui, en certains points, a sa structure normale, présente, en d'autres, une structure épithéliale variable suivant les points. On trouve de petites masses, sans caractères bien définis, constituant les formes habituelles de l'infiltration cancéreuse. Mais, si ces masses deviennent grosses, le centre dégénère rapidement (fig. 74) en une substance plus ou moins amorphe qui se montre comme

constituée par la dégénérescence des cellules même composant la tumeur (fig. 75). Ces nodules épithéliaux sont bien limités et se composent de cellules à gros noyaux serrés, avec peu de protoplasme (fig. 76). Mais ici nous ne retrouvons nulle part les filaments d'union quoique l'aspect cellulaire de ces lésions épithéliomateuses soit assez semblable à celui décrit dans la lésion vulvaire. Enfin, dans certains points, on voit tout d'abord les cellules en karyokynèse bien entendu et aussi, mais rarement des cellules claires à noyau plus ou moins rétracté, parfois déformé. On voit aussi dans quelques points des ébauches de globes cornés dans les parties centrales dégénérées des lobules. Mais en aucun point nous n'avons pu voir de globes cornés réels.

En résumé, nous avons comme satellite indubitable de la lésion, un ganglion cancéreux dont le type de cancer est à peu près semblable à celui de la lésion, qui ne présente cependant pas de filaments d'union. Ce fait, en tout cas, est exceptionnel, sinon unique dans les différents cas cités de maladie de Bowen des muqueuses.

OBSERVATION XLI (*Personnelle*, 387). — M. X... est un malade de clientèle âgé d'une quarantaine d'années. On ne relève rien de particulier dans ses antécédents personnels ou héréditaires. Il nie avoir eu la syphilis et déclare jouir d'une bonne santé habituelle.

Il vient consulter pour une lésion érythémateuse siégeant sur le gland. Cette affection a débuté il y a un an environ.

A l'examen, on constate sur le gland l'existence d'une plaque grande comme une pièce de cinquante centimes, de teinte rougeâtre, à contours bien limités, un peu cycliques. Sa surface est lisse, non suintante. La palpation ne révèle aucune infiltration.

On ne trouve aucune adénopathie inguinale.

Le malade ne présente aucune autre lésion cutanée ou muqueuse.

L'examen général est entièrement négatif.

On pratique une biopsie de la lésion. Le diagnostic de maladie de Bowen s'imposant, le malade est traité par la radiothérapie suivant la méthode du Dr J. Coste (pas de filtre, rayons moyennement pénétrants, séance unique d'une heure).

Le malade quitte Lyon pour aller habiter Paris et est perdu de vue.

Examen histologique de la biopsie. — Le fragment fixé au liquide de Bouin est inclus dans la paraffine, les coupes sont colorées par les méthodes habituelles.

L'examen microscopique montre que les lésions consistent en un épaissement considérable et irrégulier de la couche de Malpighi



FIG. 77. — Microphotographie d'une préparation de la lésion du malade de l'observation XLI. On voit le point de passage entre l'épithélium sain et la partie malade. Remarquer les cellules claires dans cette dernière. Gross. 50.

(fig. 77 et 78). Du côté superficiel, cette couche est hyperkératosique avec conservation des noyaux. Du côté profond, les cellules de Malpighi prennent un aspect spécial : elles sont serrées les unes contre les autres, leur protoplasme est diminué, surtout à la partie la plus profonde des bourgeons intradermiques. Les cellules présentent encore des filaments d'union, mais ils ne sont pas toujours bien visibles. Enfin, ces cellules dyskératosiques sont de toutes formes, elles sont plus ou moins volumineuses. On voit des cellules claires à

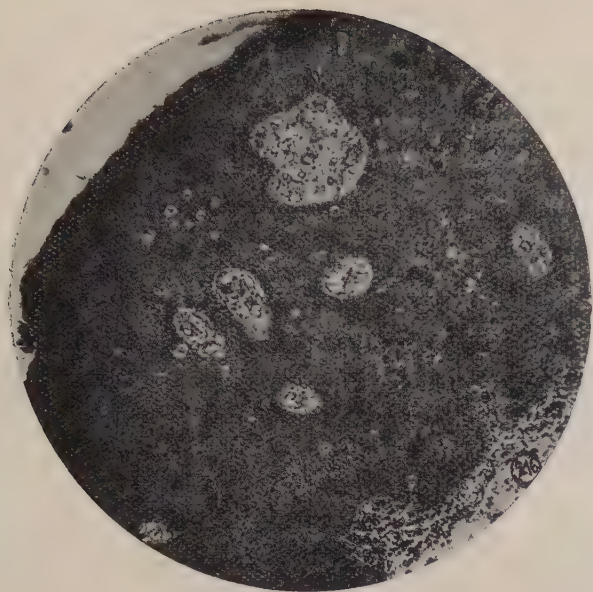


FIG. 78. — Microphotographie d'une préparation faite au centre de la lésion du malade de l'observation XLI. Gross. 50.

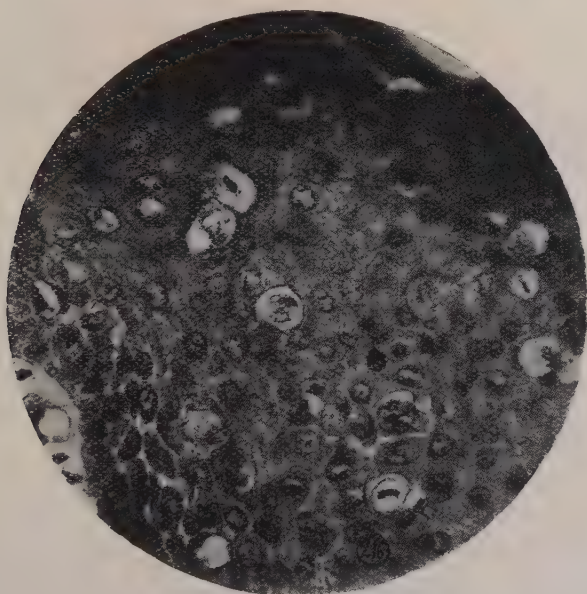


FIG. 79. — Microphotographie d'un point de la préparation précédente à un plus fort grossissement (210).

noyaux monstrueux. Ils sont soit rétractés au centre de la cellule, soit de formes bizarres. Parfois la périphérie de ces cellules est épaissie en capsule. Certaines de ces cellules dyskératosiques montrent un noyau aplati comme la plaque équatoriale d'une karyokynèse (fig. 79).

Au-dessous de ces lésions, il existe une infiltration d'ailleurs variable, à plasmocytes surtout. On voit à l'extrémité de la lésion, très nettement, le passage du tissu sain de Malpighi à la couche épaissie qui constitue la lésion (fig. 77). On se rend bien compte des différences entre les diverses cellules dont certaines, en dehors des cellules monstrueuses, prennent dans la lésion un aspect un peu atypique.

Sous la lésion, on trouve des vaisseaux assez nombreux qui souvent sont dilatés.

Les autres cas publiés avaient les localisations suivantes : M. L. Richon (426 et 427) : Observation II. Malade de M. Cailliau : femme de 66 ans, *Kraurosis vulvæ* et lésion rougeâtre, lisse à contour bien limité, à base indurée, sur la petite lèvre droite. Examen histologique confirmatif.

Observation III. Femme de 43 ans atteinte de *Kraurosis vulvæ* et présentant une lésion ulcéreuse des culs-de-sac vaginaux, du col et du corps de l'utérus. Examen histologique : lésions épidermiques nettement dyskératosiques de la maladie de Bowen et cancer des dyskératoses. Quelques zones non dyskératosiques revêtant l'aspect des néoplasmes, celui des pavimenteux typiques ou atypiques.

M. Delbanco (130). Lésion de la jambe et de la vulvè, forme végétante de la maladie de Bowen dont le diagnostic a été fait par le microscope : accroissement atypique des cellules épineuses, mitoses nombreuses, noyaux monstrueux, mais absence de toute disposition alvéolaire des travées épidermiques. Comme à la suite de cette observation M. Delbanco déclare qu'il considère la maladie de Bowen comme le stade précancéreux de l'épithélioma spino-cellulaire et qu'il expose les opinions qui la rattachent à l'épithélioma baso-cellulaire, on ne peut s'empêcher d'avoir quelques doutes sur l'authenticité de son cas.

M. Kleeberg (264). Lésion du pénis chez un malade de 73 ans.

M. M. Dartigues et Mircouche (126) : Femme de 42 ans, plaque oblongue, rouge, cruentée, à bords nettement délimités et fongueux, sur la face interne de la petite lèvre gauche, s'étendant jusqu'à la fourchette périnéale. L'examen histologique de M. Civatte affirme le diagnostic de maladie de Bowen.

M. T. Scomazzoni (459). A observé trois cas qui siégeaient sur le gland et le feuillet interne du prépuce. Leurs caractères cliniques étaient à peu près identiques : évolution lente (2 à 30 ans) aspect de plaques rouge sombre, arrondies à limites nettes, à surface brillante ou recouverte d'une légère desquamation, érosives parfois en certains points, légèrement saillantes et infiltrées. L'histologie permettait de constater le passage de la forme pré-épithéliomateuse pure à la forme de dégénérescence épithéliomateuse.

M. C. Gutmann (205). Femme de 73 ans, tumeur de la grande lèvre gauche, mamelonnée, presque végétante, dure, non croûteuse. L'étude histologique montre une acanthose considérable (pas d'hyperkératose) avec des cellules à noyaux vacuolés, à noyaux géants et bourgeonnants ; au pourtour petits territoires nettement carcinomateux.

M. Bloch (52). Lésion vulvaire chez une malade 71 ans.

M. Rusch (440). Lésion de la vulve et des grandes lèvres.

M. S. Szathmary (503). Placard de leucoplasie sur la face interne de la grande lèvre droite. L'examen histologique montre les lésions habituelles de la maladie de Bowen, aussi bien caractérisées que possible et non celles de la leucoplasie ordinaire.

Nous pouvons donc actuellement réunir dix-huit observations de localisations muqueuses. Si on les dépouille, on constate que l'affection siégeait dans onze cas à la vulve (ou au vagin), et dans sept cas sur le gland. La femme est donc atteinte dans près de 64 0/0 des cas.

Tous les malades sont âgés. La plus jeune a 40 ans (M. Bloch), les autres ont 42 ans (M. Dartigues), 43 ans (M. Richon), 55 ans (M. Hudelo), 59 ans (M. Delbanco), 66 ans (M.

Richon), 71 ans (M. Bloch), 73 ans (M. Gutmann). Les hommes également sont âgés : 63 et 69 ans (M. Jessner), 73 ans (M. Kleeberg).

La lecture des observations publiées montre qu'il est impossible cliniquement d'affirmer le diagnostic de maladie de Bowen des muqueuses. Ce que M. Richon écrivait en 1925 est toujours vrai : cette affection « présente de grandes analogies cliniques avec les états décrits sous le nom d'érythroplasies, et leur différenciation objective est à peu près impossible. Seul, l'examen histologique le permettra ».

Cet auteur classe les faits qu'il a observés de la façon suivante :

1° *Un stade de dyskératose pure* caractérisé par l'apparition d'un placard rougeâtre, bien limité, à peine saillant, lisse, brillant, sans exulcération ou à peine, où le palper ne révèle, tout au début du moins, aucune induration de base ; on ne note aucune adénopathie. La lésion au point de vue fonctionnel n'occasionne qu'un prurit léger, la santé générale est parfaite.

2° *Un stade de début d'évolution néoplasique* caractérisée par l'induration de la base de la lésion. On note également une infiltration légère dermo-muqueuse.

3° *Un stade d'évolution néoplasique évidente*. On note dans ce cas l'ulcération, l'extension, le bourgeonnement, l'infiltration étendue de tout cancer, en même temps que l'état général s'altère sensiblement (asthénie, amaigrissement) et que des phénomènes douloureux et du saignement font leur apparition.

Cette classification des phénomènes morbides préjuge de la nature de l'affection qui les détermine : la dyskératose préépithéliomateuse qui se transforme ensuite en cancer. Ceci ressort nettement de la phrase suivante de M. L. Richon commentant les signes cliniques du troisième stade : « La lésion a perdu toute autonomie clinique, comme cela se voit d'ailleurs dans le cancer développé sur verrue séborrhéique, par exemple, ou dans toute autre lésion qui, à son complet développement, ne présente plus l'élément initial précancéreux ».

Plus loin, il envisage ainsi le cancer de Bowen des muqueuses qui pour lui semble se présenter sous deux types cliniques :

Un stade relativement jeune où l'on retrouve l'aspect érythroplasique mais cette fois avec infiltration et induration dermo-muqueuse, sans adénopathie.

Un stade cancéreux banal, étendu, infiltré et bourgeonnant.

Si l'on dépouille les observations publiées depuis la thèse de M. L. Richon, on constate que le schéma clinique et évolutif qu'il indique ne correspond pas à la majorité des faits observés. Cliniquement l'affection se présente bien comme il le dit, mais il n'est pas possible de déterminer, sans le secours de l'examen histologique, si l'épithélioma gagne ou non la profondeur. En particulier l'induration de la base de la lésion se constate dès le début de l'affection et l'infiltration dermo-épidermique également. Le troisième stade non plus ne peut être affirmé cliniquement : l'ulcération, l'extension, le bourgeonnement, l'infiltration étendue peuvent parfaitement faire défaut. On peut très bien ne constater ni phénomènes douloureux, ni saignement, bien que l'engorgement ganglionnaire soit évident et que ces ganglions à la coupe présentent des images typiques de cancer des dyskératoses comme dans notre observation XL.

De l'étude de nos trois observations personnelles on pourrait déduire la critique suivante : les cas que nous avons examinés étaient déjà à un stade épithéliomateux. Mais alors où est la limite dans cette affection ? M. L. Richon, comme nous l'avons vu, décrit trois stades dans l'évolution clinique. Mais nos malades, et notamment celle de l'observation XI, présentaient un tableau clinique qui était celui de la première phase de cet auteur. L'étude des observations ne nous semble pas autoriser l'interprétation qu'il donne des faits. Elle est absolument impossible dans notre observation XL, en particulier. L'étude anatomique des lésions démontre également que cette objection ne peut être soulevée : la description histologique est toujours la même dans tous les cas. Enfin la malignité semble assez considérable dans des cas où l'évolution ne semblait pas encore au stade épithéliomateux.

Nous estimons donc que pratiquement il faudra admettre que l'affection est toujours observée après avoir subi la dégénérescence épithéliomateuse. Mais, à notre avis, c'est d'emblée un épithélioma et même des plus malins sur les muqueuses.

Mais nous ne voulons pas développer ce point sur lequel nous aurons l'occasion de revenir au chapitre V (Pathogénie).

Il faut, à notre avis, donner de la localisation muqueuse de la maladie de Bowen, un tableau clinique unique. La prétendue « cancérisation » n'étant qu'une des modalités évolutives de l'affection.

Cliniquement donc, elle se présente comme un placard érythémateux, soit suintant et lisse ou granuleux, avec des îlots blanchâtres hyperkératosiques, soit sec et squameux. Son bord est bien limité, à peine saillant, ou à peine exulcéré. Sa base est presque toujours légèrement indurée, mais cette induration peut manquer. Il n'y a généralement pas d'infiltration sous-jacente.

En somme, ce bref résumé des lésions muqueuses est en tous points comparable à celui que nous avons donné de la localisation cutanée.

L'affection siège dans le sillon balano-préputial, sur le prépuce, sur les petites lèvres ou dans le sillon entre les grandes et les petites lèvres, ou sur les parois du vagin. On l'observe seulement chez les sujets âgés.

Son évolution est très lente et très longue. Elle se chiffre généralement par années (2 à 30 ans d'après M. T. Scomazoni). L'accroissement est très lent, il se produit exclusivement en surface.

Le début se fait par un petit « bouton » disent les malades. Cette lésion initiale est très fréquemment prurigineuse. Dans le plus grand nombre des cas la lésion se présente avec les caractères que nous avons essayé de schématiser ci-dessus. Si sa surface est sèche et squameuse elle a absolument la même allure clinique que la maladie de Bowen de la peau. Si au contraire elle est humide et suintante elle est analogue aux formes des plis de celle-ci, que nous avons décrites précédemment.

Nous n'insisterons pas sur la forme sèche et squameuse. La

forme humide et suintante se présente comme une plaque de forme généralement irrégulière, peu saillante dans le plus grand nombre de cas, à bord net, bien limité, à surface plane, soit lisse et brillante, soit humide et granuleuse. Il n'y a pas d'ulcération vraie, mais le centre peut être déprimé. Parfois on constate de petites exulcérations. A la palpation on remarque une induration sous jacente à la lésion, parfois si discrète qu'elle peut passer inaperçue, il n'y a pas d'infiltration profonde. Le signe le plus important à retenir, outre le bord net, bien limité et plus ou moins saillant, c'est, lorsqu'ils existent, la présence de petits îlots blanchâtres d'hyperkératose. La surface en est marbrée. Ils sont de formes irrégulières, soit ronde, soit le plus souvent géométriques. Leur surface est lisse et brillante.

Les malades accusent des sensations de prurit ou de cuisson. Ces sensations peuvent être atténuées ou très vives, passagères et ressenties seulement au début, ou bien au contraire persistantes, avec des périodes d'exacerbation.

On ne trouve généralement pas d'adénopathie satellite. Lorsqu'elle existe elle est formée d'un ou de plusieurs ganglions, petits, durs, grossissant très lentement. Elle est susceptible de s'accroître brusquement.

Dans certains cas, les lésions peuvent revêtir l'aspect clinique de la leucoplasie (M. S. Szathmary) ou au contraire, prendre le caractère végétant (M. Delbanco). M. Gutmann a décrit un aspect mamelonné de la surface des lésions.

On voit d'après cette rapide description clinique que l'affection ressemble beaucoup à d'autres maladies qu'on observe dans les mêmes régions, à l'érythroplasie par exemple.

L'évolution des lésions est très lente ainsi que nous l'avons déjà dit. Elles gagnent en surface, chez la femme on les a vu gagner la fourchette (MM. Dartigues et Mirouche), le corps et le col utérin (M. Richon). D'autres fois, au contraire, elles gagnent en profondeur, une ulcération plus ou moins creusée apparaît ; elle peut prendre un aspect bourgeonnant. En même temps, on observe une infiltration étendue et l'état général s'altère sensiblement. Les sujets accusent des sensations dou-

loureuses. C'est la phase dite de « cancérisation » par M. Richon et les auteurs qui acceptent l'hypothèse de la nature pré-épithéliomateuse de la dyskératose de Bowen.

Cette seconde éventualité évolutive n'est pas fatale. Lorsqu'elle se produit, elle peut être très précoce, ou au contraire, très tardive. Enfin, au bout de nombreuses années (quinze ans dans le cas de MM. Hudelo, Oury et Cailliau), on peut très bien ne constater aucune extension en profondeur et l'absence de ganglions, cliniquement perceptibles.

Nous rappellerons, pour terminer cette étude clinique, que le même malade peut présenter à la fois une localisation muqueuse et une localisation cutanée de la maladie de Bowen, comme M. Gutmann l'a observé.

Nous n'aborderons pas dans ce chapitre l'étude du diagnostic différentiel des lésions. Nous l'envisagerons dans la V^e partie de cet ouvrage.

CHAPITRE IV

Anatomie pathologique.

La maladie de Bowen, quelle que soit sa localisation, est caractérisée histologiquement par une structure caractéristique. Darier la décrit ainsi (123, p. 209) : « L'épiderme, plus ou moins épaissi, a une texture désordonnée : il est composé de cellules disparates, les unes petites, d'autres moyennes ou énormes ; leur protoplasme est normal, ou finement granuleux, souvent œdémateux ou cavitairé ; il n'y a pas de desmolyse comme dans la maladie de Paget. Les altérations principales portent sur les noyaux : ceux-ci, petits ou gros et condensés (*clumping*), souvent difformes, bosselés, fragmentés ou multiples, quelques-uns franchement monstrueux, entremêlés çà et là, de mitoses anormales, constituent un ensemble qu'on peut désigner sous le nom de *poikilocarynose*. Quelques cellules dyskératosiques ou « corps ronds », parfois entourés d'une membrane, montent dans la couche cornée. »

L'affection se présente donc avec un aspect histologique bien particulier qui permet de la reconnaître au premier coup d'œil et de la distinguer des autres néoplasmes cutanés et aussi de la maladie de Paget, cliniquement si proche.

Nous allons décrire les lésions en détail, en nous inspirant surtout des travaux de Darier et, en particulier, de son mémoire de 1914 (117).

Lésions épidermiques.

Seules elles sont caractéristiques. Elles consistent essentiellement en un désordre, un remaniement cellulaire profond et l'apparition de formes cellulaires particulières.

L'observateur est frappé, dès l'abord, par l'épaississement brusque et très marqué de l'épiderme (planche III, fig. 2). C'est l'altération anatomique la plus évidente et qui frappe tout d'abord (fig. 63, 71 et 77). Cet épaississement est d'ailleurs variable suivant les cas et les points de la lésion considérés. Il peut être très important (fig. 71) parfois, ou bien au contraire, n'être que de deux ou trois fois l'épaisseur de la peau normale. Il résulte de la prolifération des cellules de Malpighi.

La masse cellulaire constituant la lésion naît brusquement à côté de l'épiderme sain et sans transition (fig. 54 et 63). Du côté du derme, cet épaississement envoie des digitations, souvent épaisses, constituant des bourgeons interpapillaires, mais volumineux, écrasant les papilles entre eux (fig. 59 et 63). Ces bourgeons sont non seulement épais mais encore multiples: ils se divisent à leur extrémité qui plonge dans le derme en donnant des aspects fourchus (fig. 67 et 69).

Telles sont les lésions qui frappent l'observateur dès le premier examen. L'analyse plus poussée des coupes montre bien d'autres altérations. Elles portent sur toutes les couches cellulaires de l'épiderme.

La *couche cornée* est épaissie, adhérente, parfois lamelleuse, mais même dans ce dernier cas toujours bien conservée parce qu'adhérente (fig. 55, 63 et 69). Elle est onduleuse et pénètre assez profondément dans tous les orifices pilo-sébacés (fig. 56.

57 et 59). L'examen de ces couches montre que les éléments cornés sont, suivant les points, dépourvus de noyaux ou nucléés et parakératosiques. Souvent on y trouve des cellules dyskératosiques ayant encore gardé les caractères plus ou moins modifiés qu'elles avaient dans l'épiderme (fig. 67). Elles se présentent comme des corpuscules ronds ou ovoïdes bien colorables, quelquefois encapsulés, ou bien comme des boules ou corps arrondis, hyalins, colloïdes ou cornés, munis ou non d'un rudiment de noyau. Suivant la forme clinique des lésions dans lesquelles la pièce a été prélevée cette couche cornée est sèche et squameuse ou bien infiltrée de sérosité et transformée en croûte plus ou moins épaisse.

La *couche granuleuse* peut être conservée ou faire défaut suivant les points considérés, elle peut être dissociée par l'œdème parenchymateux et l'on trouve de la kératohyaline en grains et en poudre dans six ou huit rangées de cellules. On peut y voir des boules cornées et de gros corpuscules colorables.

Le *corps muqueux de Malpighi*, est très épaissi et formé par des cellules anormales. A un premier coup d'œil, on voit qu'il a perdu son apparence régulière et qu'il est composé de cellules disparates, on distingue déjà aux faibles grossissements la présence de grandes cellules claires (fig. 54, 67, 71 et 77), un examen plus approfondi montre que le reste des cellules présente de grandes différences de forme, de dimensions et d'aspect de leurs noyaux.

Les cellules de taille normale montrent fréquemment un espace clair périnucléaire; les noyaux peuvent être rétractés et très petits, ou bien de volume ordinaire, mais déformés, ou encore très gros, énormes même, de forme variable, bosselés en massues, allongés en boudin, en poire; quelquefois les noyaux sont au nombre de deux ou de trois (fig. 55 et 79). Ces noyaux sont inégalement colorés. Ils le sont vivement lorsqu'ils sont petits, dans le cas contraire ils sont tantôt clairs, avec un réseau de chromatine irrégulier, tantôt très foncés et grumeleux. Très souvent ils sont compris dans une vacuole claire qui les entoure en anneau, ou seulement d'un côté, en croissant (fig. 55, 70 et 79) M. Grütz (204) a particulièrement insisté et

avec raison, sur la colorabilité extraordinairement différente des cellules et des noyaux.

« En dehors de cette *altération vacuolaire* de l'endoplasme, l'exoplasme des cellules malpighiennes n'est pas sensiblement altéré ; sa structure filamenteuse persiste ; d'ailleurs les cellules ne se détachent pas les unes des autres. Il n'y a pas d'œdème intercellulaire et presque aucune cellule migratrice dans l'épiderme. Il est difficile de décider si quelques unes de ces altérations nucléaires répondent à une division amitotique ; en tout cas les figures karyokynétiques sont rares. » (Darier, 117, p. 462). De nos investigations il résulte qu'on trouve toujours des karyokynèses plus ou moins altérées et monstrueuses.

Ces altérations cellulaires, ou plus exactement nucléaires se voient dans tout le corps muqueux et même peut-on dire, dans tout l'épiderme, de haut en bas, il n'existe pas de couche superficielle semblant normale comme dans l'épithélioma dit pagétoïde.

A côté de ces cellules de taille normale, on trouve disséminés des *éléments monstrueux* qui tranchent sur le fond des cellules précédentes et par leur taille, qui est de quatre à six fois plus importante, et par l'aspect clair de leur protoplasme. Ce sont les cellules dites en *dyskératose* depuis les publications de Darier, leur protoplasme est généralement clair, ou parfois granuleux et mal coloré. Elles apparaissent comme hydropiques et globuleuses, semblant parfois entourées d'une membrane à double contour ou même intracellulaire (fig. 70 et 73).

Ces cellules en dyskératose contiennent un amas nucléaire qui tantôt est une agglomération de 4 à 8 noyaux, tantôt une forme bourgeonnante écumeuse et grumeleuse, ou encore un amas de granulations nucléaires chromatiques au sein d'un protoplasme finement vacuolisé.

On peut trouver de ces cellules en dyskératose dans toute la hauteur des lésions. mais elles nous ont semblé moins nombreuses que dans la maladie de Paget et parfois même rares. Elles sont beaucoup plus petites que celles qu'on observe dans cette dernière affection. Ce fait a été retenu à juste titre par M. S. Yoshida (559, p. 98 et 99) qui l'inscrit contre la théorie

de M. Fraser (181) que nous exposerons dans la dernière partie de ce travail.

M. O. Gans (184) signale que la recherche du glycogène dans ces cellules donne les mêmes résultats que dans la maladie de Paget.

Enfin, on trouve parfois, et à n'importe quelle hauteur, des *boules hyalines*, colorables en rose uniforme par l'éosine et en bleu verdâtre par le bleu polychrome. Ce sont pour Darier (117 p. 403) des cellules entièrement colloïdes ou cornées ; elles peuvent renfermer un ou plusieurs grains chromatiques. C'est de la kératinisation incomplète ou viciée de quelques unes des cellules vacuolisées à noyaux difformes que résultent ces boules cornées ou colloïdes et ces gros corpuscules colorables que l'on rencontre dans le corps muqueux, dans la couche granuleuse et jusque dans la couche cornée.

La *couche basale* de l'épiderme, qui par endroits est assez régulièrement formée de cellules en palissade, est, par ailleurs, parsemée de cellules vacuolisées, ou naines, ou très volumineuses et difformes.

Tels sont les caractères des lésions épidermiques. Presque tous les auteurs, après Darier, les considèrent comme caractéristiques. Pourtant ces altérations microscopiques ne sont pas significatives pour MM. Unna et Delbanco (527 bis) la lésion caractéristique consiste dans l'« état d'instabilité » de la couche épineuse et de la couche cornée, et dans la transformation de la couche génératrice. Dans la couche cornée, le désordre histologique se traduit de façons diverses : hyperkératose, ou parakératose ou formation de croûte. Les cellules bourgeonnantes ne sont pas constantes, ni les formes de dégénérescence de Darier.

M. Yamamoto (552) fait remarquer, après d'ailleurs M. Jessner (247), que de toutes les altérations de l'épiderme (désordre, remaniement, « clumping » des noyaux, œdème intercellulaire, cellules dyskératosiques, mitoses et mitoses géantes) aucune n'est caractéristique, la plupart pouvant apparaître dans d'autres affections (épithéliomas, maladie de Paget, kératose sénile, verrue, maladie de Darier, xeroderma pigmentosum, hyperkératose arsénicale et radiodermite).

C'est la réunion de toutes ces altérations qui est caractéristique. Nous voyons dans ces critiques un exemple de l'extension du terme dyskératose pour les auteurs de langue allemande. Nous ne reviendrons pas, à ce propos, sur ce que nous avons déjà dit au chapitre II de la première partie. Si tous les arguments de M. Yamamoto ne sont pas fondés, ses conclusions sont néanmoins exactes, et elles ont été acceptées par Darier (123, p. 299). C'est bien l'ensemble des lésions qui est caractéristique et ce dernier ajoute également la limitation nette des lésions vis à vis de l'épiderme sain environnant.

Lésions dermiques.

Les lésions dermiques consistent principalement dans les modifications subies par les papilles et dans une infiltration sous-jacente aux lésions. Accessoirement, on constate l'existence d'altérations vasculaires et la transformation du réseau élastique.

Les papilles sont, suivant le type histologique de l'épiderme, tantôt petites, étroites et massuées, comme étouffées par l'hypertrophie des bourgeons interpapillaires (fig. 63), ou au contraire digitiformes et longues (fig. 59). On trouve tous les intermédiaires entre les papilles larges mais très allongées (fig. 54, fig. 63 à gauche et fig. 69) et les papilles longues et très étroites (fig. 59). L'étouffement progressif des papilles aboutit à la formation à la place de l'épiderme normal d'un bloc de cellules épidermiques remaniées formant l'épaississement brusque caractéristique de la maladie (fig. 63 et 77, et planche III, fig. 2).

L'infiltration sous-jacente varie d'importance suivant les cas considérés et également suivant les points d'une même préparation. Mais, l'ensemble du corps papillaire, c'est-à-dire toute cette portion du derme qui est au-dessus du plexus sous-

papillaire, est le siège d'une infiltration cellulaire diffuse, limitée du côté du chorion proprement dit par une ligne droite ou à peine onduleuse (fig. 54, 57, 63, 67 et 69). Les éléments de cet infiltrat sont, en proportion à peu près égale, des lymphocytes et des cellules conjonctives gonflées ou à noyau hydropique ; il s'y mêle un nombre variable de plasmazellen et de mastzellen ; les polynucléaires sont à peu près absents, sauf pourtant en dessous des zones exulcérées. Darier dit (117, p. 465) avoir rencontré sur plusieurs coupes des boules hyalines.

Outre ces lésions, on observe encore, dans le derme, des altérations des vaisseaux et des tissus conjonctif et élastique.

Les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques sont bien souvent distendus, parfois même très élargis et leurs parois sont gonflées.

Le réseau conjonctif et élastique du corps papillaire est grêle et distendu quand l'exsudat est abondant. Dans la zone d'infiltration, les fibres élastiques ne peuvent être mises qu'incomplètement en évidence. Elles peuvent même disparaître complètement.

Le chorion est remarquablement intact. Darier dit (117, p. 465) n'y avoir relevé, ni altération de sa trame conjonctive, ni lésion des vaisseaux, des glandes sudoripares ou des follicules sébacés. Pour notre part nous n'avons jamais pu voir de glandes sébacées, alors que nous trouvions pourtant des follicules pileux (observation XXIX en particulier).

Telles sont les lésions dermiques. On voit que, somme toute, elles n'ont rien de spécial. Elles sont comparables à celles de la maladie de Paget ou encore à celles qu'on observe en dessous des cancers cutanés, à croissance lente. Elles n'ont donc qu'une importance minime et leur constatation ne peut être en aucun cas décisive pour l'interprétation des préparations et le diagnostic histologique. M. C. Ducrey a bien soutenu une opinion contraire (150), mais nous avons dit au chapitre I^{er} de cette III^e partie, toutes les réserves qu'impose l'examen critique de ses observations personnelles.

Formes anatomiques de la maladie de Bowen.

Les descriptions histologiques que nous venons de donner ci-dessus sont celles qu'on observe à la coupe des éléments typiques, lenticulaires ou discoïdes. L'examen des autres lésions de la maladie (taches planes, placards hyperkératosiques simples et végétants) donne des aspects comparables quoiqu'un peu différents. Comme le fait Darier (117), nous les envisageons à part. A notre avis d'ailleurs, même dans les éléments typiques, lenticulaires ou discoïdes on peut observer deux formes anatomiques des lésions ainsi que nous l'avons fait remarquer avec M. G. Massia dans un article récent (342). On peut observer à l'examen de ces éléments, soit une forme anatomique massive, dans laquelle la lésion ne présente plus ou presque plus de bourgeons, mais constitue une masse de cellules serrées (fig. 54, 63, 77 et 78), soit une forme superficielle, dans laquelle l'épaisseur des lésions est seulement trois ou quatre fois celle de l'épiderme normal (fig. 64), avec bourgeons encore reconnaissables (fig. 56). Dans la forme atrophique dont nous avons rapporté l'examen (Observ. XXIX), les lésions avaient cette forme anatomique et l'épaississement que nous signalons était bien très marqué, comme nous le disions, mais seulement par rapport à l'épiderme normal voisin, car lorsqu'on compare les préparations de ce cas à celles des autres, on voit qu'en réalité il s'agissait bien d'une forme mince.

Dans les taches nettement circonscrites, planes ou surélevées les lésions sont également bien moins accentuées. La couche cornée et le corps muqueux sont trois ou quatre fois plus épais que dans la peau normale du voisinage. Les bourgeons interpapillaires sont très élargis ; les papilles sont allongées, digitiformes ou massuées. La couche granuleuse existe partout. La rangée basale est fortement chargée de pigment. Les cellules malpighiennes sont petites, tassées, dé-

sordonnées dans leur disposition. Leur protoplasme est œdémateux ; leurs noyaux souvent nains ou très grossis, quelquefois déformés, sont généralement compris dans un espace clair. Cette altération vasculaire est particulièrement apparente au niveau de la couche granuleuse. Dans la couche cornée, on trouve presque partout, mais en nombre très variable, des corpuscules ronds, sans noyau ou nucléés, faciles à voir, surtout dans les coupes colorées au bleu de Unna.

Le corps papillaire renferme un nombre légèrement exagéré de cellules disséminées, surtout des lymphocytes. Il n'y a pas de cellules migratrices dans l'épiderme. Les vaisseaux sanguins sont normaux ou à peine dilatés. Le chorion est absolument intact.

Les *placards hyperkératosiques simples* présentent d'après Darier (117, p. 465 et 466) une hyperkératose colossale, composée de stratifications partiellement parakératosiques ; par place, mais non partout, cette couche hyperkératosique renferme, en nombre variable des cellules dyskératosiques sous forme de corpuscules ovoïdes, de boules ou de corps ronds nucléés ou non. Sous cette carapace la surface est irrégulière et quelquefois hérissée de saillies papillomateuses acuminées. La couche granuleuse fait défaut en nombre de points. Le corps muqueux est d'épaisseur inégale ; il arrive assez souvent qu'il soit aminci, particulièrement là où l'hyperkératose est au maximum, et les lésions dyskératosiques des cellules peuvent être absentes ou rares en ces régions ; on retrouvera au contraire des dyskératoses abondantes en certains points limités du voisinage.

Le corps papillaire renferme une infiltration abondante de cellules, surtout de plasmazellen ; mais, de plus, sa trame élastique et conjonctive est raréfiée, en sorte qu'il se déchire avec une grande facilité. Le chorion, nettement délimité, est atrophié, aminci, mais sans lésions vasculaires ou périvasculaires appréciables.

A ces formes anatomiques, M. Civatte a voulu en ajouter récemment une autre (94), estimant qu'on restreignait trop le domaine de l'affection en acceptant seulement comme cas indubitables ceux qui présentent les formules histologiques

classiques que nous avons rapportées ci-dessus. Il décrit donc des *formes baso-cellulaires de la maladie de Bowen*, qui, dit-il, auraient déjà été observées par M. Grütz, qui en faisait un mode de début de la maladie (204) et par M. Kreibich, qui ne le séparait pas nettement de la forme classique. Déjà, en 1926, au III^e *Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française* (Bruxelles, 25, 26 et 27 juillet), il avait fait allusion à cette forme spéciale (32, p. 121 et 122). Nous donnons ci-dessous in extenso l'observation et les descriptions qu'il a données, en 1929, de cette forme.

OBSERVATION XLII (M. Civate, 94). — Une femme de 50 ans présente sur l'abdomen un placard grisâtre hyperkératosique, à peine saillant, de 0,06 cent. x 0,10⁷ cent. environ, à contours irréguliers. Sur l'un des bords, il y a une ulcération qui date de quelques mois. La saillie hyperkératosique a plusieurs années d'existence.

Le diagnostic clinique est : maladie de Bowen.

Or, le microscope montre l'aspect suivant (fig. 80 et 81) :

Le corps muqueux, recouvert d'une épaisse couche cornée parakératosique, est partout fortement épaissi. Il est onduleux et envoie d'énormes bourgeons, revêtus encore d'une membrane basale, dans le corps papillaire très infiltré de lymphocytes et de plasmocytes. Il est constitué dans sa moitié inférieure par de nombreuses assises de cellules basales, munies d'un noyau riche en chromatine, toutes fusiformes et orientées suivant l'axe du bourgeon. Chacune de ces cellules est nettement séparée de ses voisines de droite et de gauche, mais beaucoup moins bien de celles qui lui sont contigües en haut et en bas ; il y a, par place, des aspects de syncytium incomplet.

La partie supérieure du corps muqueux est formée par de grandes cellules polyédriques, presque translucides. Cette couche claire s'infléchit avec les digitations de l'épiderme, descend parfois profondément dans les bourgeons interpapillaires et leur forme ainsi une sorte de moëlle.

Infiniment peu de mitoses. Pas de monstruosités cellulaires. Pas de grains cornés.

Rien là, en somme, qui rappelle les lésions microscopiques de la maladie de Bowen, telles qu'elles sont décrites partout.

Cependant, c'est bien là même tableau clinique que dans la maladie de Bowen classique. Ne pourrait-il s'agir ici d'une forme histologique atypique ?



FIG. 80. — Forme baso-cellulaire de la maladie de Bowen. Vue d'ensemble. Réduction d'un sixième d'une figure du mémoire de M. Civatte (94).

Je crois qu'on peut l'admettre. En effet, des examens attentifs permettent de trouver au moins un terme commun entre les deux tableaux histologiques, au premier abord si différents ; et une étude cytologique va nous montrer qu'il est possible, en fin de compte, de les ramener à un même schéma.

Le terme commun, c'est la présence dans chacun d'eux d'un des éléments de l'autre. On l'y trouvera toujours si on cherche avec persévérance. C'est ainsi que dans les formes les plus classiques, on rencontre çà et là, à côté de l'image caractéristique, un aspect

assez voisin de celui que je viens de décrire. Et, d'autre part, dans tous les cas analogues à celui-ci, que j'ai observés depuis six ans, je suis arrivé à découvrir sur quelques coupes une ou deux cellules à noyau bourgeonnant. J'ajoute qu'en reprenant plus tard l'examen de ce premier cas, j'ai fait sur mes dernières coupes la même découverte.

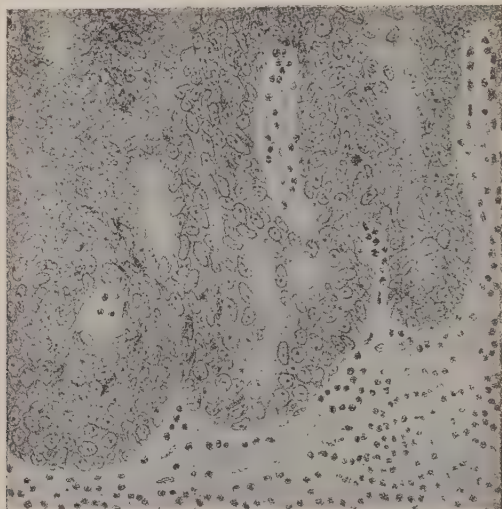


FIG. 81. — Forme baso-cellulaire de la maladie de Bowen. Détail de l'extrémité inférieure des bourgeons interpapillaires. Réduction d'un sixième d'une figure du mémoire de M. Civatte (94).

La théorie suivante apparaît donc, d'emblée, très plausible :

La maladie de Bowen comporte deux types de lésions.

Le plus frappant, qui a été reconnu le premier, est caractérisé par le désordre malpighien très particulier ; on voit une mosaïque de cellules inégales, semée de noyaux bourgeonnants et de nombreuses mitoses anormales par leur forme ou par leur siège ; le tout aboutit d'ordinaire à la formation de grains cornés isolés.

L'autre type, plus discipliné, comporte d'abord une prolifération régulière et hâtive par division directe des couches profondes du corps muqueux, puis une parakératose spéciale : à une masse de

cellules fusiformes succède une masse de grandes cellules œdémateuses ; enfin, celles-ci se dessèchent en se kératinisant plus ou moins complètement.

Suivant que l'un ou l'autre type prédominera, on va se rapprocher ou s'éloigner davantage de la forme Bowen-Darier. Aux deux extrémités de la série, se trouvent deux formes pures ou presque pures ; d'une part, la forme classique ; d'autre part, et s'opposant à la première, une seconde forme, qu'on pourrait appeler « baso-cellulaire ».

Mais cette interprétation est-elle légitime ?

L'intrication des deux lésions ne constituerait pas d'emblée une preuve péremptoire. Br. Bloch a noté que les cellules à noyau bourgeonnant se retrouvent souvent dans le cancer du goudron. P. Unna jun. les a vues dans la kératose sénile. J'en ai trouvé dans la kératose arsenicale. Et leur présence dans une hyperkératose comme celle que présentait ma malade, ne m'autorise peut être pas plus à voir là une maladie de Bowen qu'elle ne permet de ranger dans cette dermatose un cancer du goudron, une kératose sénile ou un cancer arsenical ?

Cependant, si l'on ne s'arrête pas à un examen superficiel et si l'on compare différents éléments prélevés sur un même malade, on se convainc aisément que les deux types de lésions ne sont pas seulement juxtaposés dans la maladie de Bowen, mais liés intimement ; et qu'il y a même entre eux une sorte de balancement.

C'est sur les éléments en plateau déjà anciens qu'on voit les aspects les plus caractéristiques : toutes les cellules malpighiennes désorientées et de taille inégale ; dans nombre de cellules épineuses des noyaux difformes bourgeonnants ou multiples ; des mitoses nombreuses et hétérotopiques ; la granuleuse traversée de quelques cellules sphériques claires, pour la plupart poudrées de kératohyaline ; et enfin, dans la couche cornée, des amas de « grains », transformation ultime des cellules claires. Au-dessous du foyer anarchique, la germinative est à peu près intacte ; elle lui forme une sorte de coque, interrompue seulement en quelques points, où une cellule anormale vient s'appuyer sur la membrane basale.

Dans les éléments plus bourgeonnants, les cellules monstrueuses sont plus volumineuses, mais relativement plus rares ; elles se cantonnent à mi-hauteur ; au-dessus il y a plusieurs assises de grosses-

cellules sombres du type basal, dont la dernière couche remplace la germinative normale. Au-dessus, de grandes cellules claires polygonaux aplaties de haut en bas, forment le tiers supérieur du corps muqueux. Toute cette zone superficielle, où se creusent parfois des cavités pleines de sérosité purulente, et dans laquelle se voient à peine quelques grains cornés, a un aspect en moëlle de sureau, comme la couche supérieure de certaines muqueuses dermo-papillaires. Ce sont ces cellules claires, œdémateuses, que Kreibich appelle « Schaumzellen ou Schawmmzellen ». Quelques-unes seulement ont un noyau anormal. Une carapace de parakératose recouvre le tout.

N'étaient quelques noyaux multilobés et quelques grains cornés, cette zone superficielle serait identique à celle qui occupe la moitié supérieure du corps muqueux dans les coupes de ma malade. En quelques points même, les cellules monstrueuses font défaut, la couche claire vient s'appuyer directement sur la zone sombre à type basal de la partie inférieure, et l'identité des images est complète.

On ne trouve donc pas partout des cellules à noyaux difformes même dans la maladie de Bowen la mieux caractérisée. Leur apparition, par conséquent, semble bien ne constituer qu'un incident au cours de l'évolution. Enfin, puisque la « poikilocarynose » si frappante dans les éléments en plateau, passe au second plan ou manque lorsque les bourgeons interpapillaires deviennent énormes, puisqu'il s'établit ainsi en quelque sorte une compensation entre les difformités nucléaires de la couche épineuse et la prolifération exubérante des cellules basales, il est bien probable que les deux processus sont liés.

Cette impression devient certitude lorsqu'on cherche à reconstituer avec les images immobilisées par la fixation, la marche qu'a suivie déjà la lésion et celle qu'elle allait suivre encore.

Il faut, pour cela, en étudier les premières étapes aux bords des éléments éruptifs, et, mieux encore, sur les taches érythémato-squameuses du début. De plus, on aura soin d'employer pour cette étude des techniques qui mettent en évidence l'appareil filamenteux malpighien.

La dermatose de Bowen apparaît avec ces méthodes sous un jour nouveau :

1° On voit qu'elle est constituée par une infinité de foyers minuscules, indépendants les uns des autres.

2° Il devient évident que les lésions ne consistent pas uniquement en cellules monstrueuses et en noyaux difformes.

3° L'altération fondamentale, la seule qui se trouve dans les cellules malades, c'est la disparition de l'appareil filamenteux endoplasmique, ou du moins la perte des affinités colorantes de cet appareil. Les cellules altérées ne perdent pas d'emblée leurs ponts, comme dans la maladie de Paget, mais ceux-ci ne sont plus visibles que par réfringence. La cellule elle-même, vidée en apparence de son contenu filamenteux n'a plus qu'un cytoplasma à peine coloré. Bien qu'une poussière de chromatine emplisse les noyaux, l'ensemble du territoire lésé apparaît en clair sur les tissus voisins. Et c'est ce qui met si bien en évidence chacun des foyers.

On voit aussi très aisément un semis de petits îlots clairs, bien limités, isolés les uns des autres, dans le corps muqueux qui borde tous les éléments éruptifs. Et on peut s'assurer que la tache la plus hyperkératosique n'est elle-même qu'un amas de petits foyers analogues à ceux de la bordure, tassés et enchevêtrés, mais distincts et séparés çà et là par des travées de cellules malpighiennes saines (fig. 82). Ils sont d'âges divers, de taille inégale et ils n'ont pas tous la même orientation ; de là l'aspect bigarré que prend d'ordinaire la lésion d'ensemble.

Tous ces foyers, qui constituent les vraies lésions élémentaires histologiques de la maladie de Bowen, présentent la même disposition essentielle.

Il y a à leur pôle supérieur quelques grandes cellules sphériques œdémateuses, parfois semées de grains de kérathoyaline et toujours dépourvues d'« épines ». Suivant la dimension du foyer et suivant son orientation, ces grandes cellules claires siègent plus ou moins haut dans le corps muqueux. Elles sont faciles à voir avec les colorants ordinaires ; mais alors on n'aperçoit pas bien le reste de l'îlot et, ainsi isolées en apparence, elles peuvent faire figure de cellules de Paget.

Avec une technique appropriée, on saisit au contraire leur véritable signification. On voit, en effet, qu'elles reposent toujours sur une coulée de cellules épineuses, inégales et vides de tout contenu filamenteux, quelques-unes en mitose. Cette coulée descend en se

rétrécissant jusqu'à la membrane basale, où parfois l'une des cellules qui en forment le pied est encore reconnaissable pour une cellule germinative, grâce à la présence d'un gros filament de Herxheimer (fig. 83).

Le foyer tout entier représente donc une souche mal venue, isolée au milieu de la masse malpighienne. Partie de cellules basales à

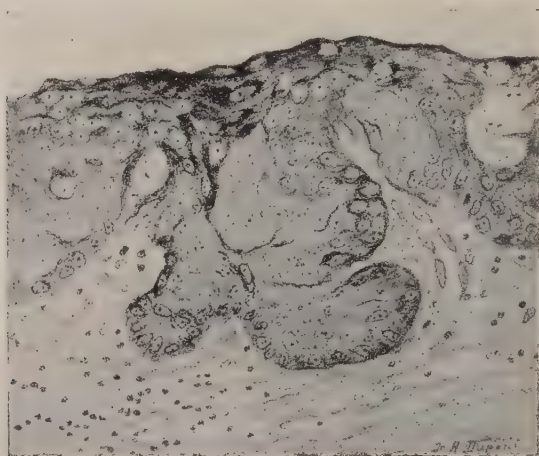


FIG. 82. — Bord d'une tache hyperkératosique de maladie de Bowen, dont le centre présente l'aspect classique. En haut et à droite, le pôle supérieur d'un foyer élémentaire dont l'extrémité inférieure n'est pas dans la coupe. Plus à gauche, partie inférieure d'un autre foyer élémentaire. Au centre, 3 foyers élémentaires enchevêtrés et séparés par des cellules malpighiennes étirées, pourvues encore de leurs filaments (Color. par l'hémat. de Mallory). Réduction d'un sixième d'une figure du mémoire de M. Civatte (94).

peine modifiées, elle se développe d'abord sous la forme de quelques cellules épineuses plus ou moins altérées, puis elle s'épanouit prématurément en une grappe de quelques grosses cellules incapables de kératinisation parfaite et destinées à se dessécher ou à devenir des grains cornés.

Dans nombre de foyers élémentaires de bordure, on ne voit rien de plus. Dans ceux qui s'enchevêtrent au centre des taches hyper-

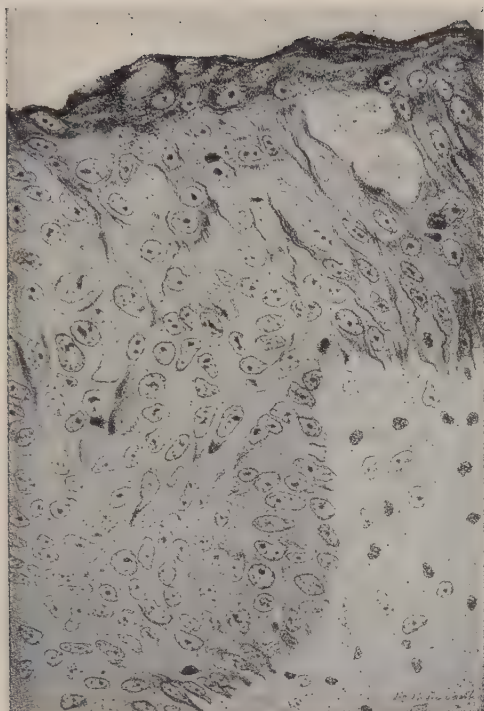


FIG. 83. — Bord d'une tache hyperkératosique de maladie de Bowen, dont le centre présente l'aspect classique. En haut et à droite, 3 grandes cellules claires, poudrées de kératohyaline, représentent l'extrémité supérieure d'un foyer élémentaire dont la portion inférieure n'est pas dans la coupe. Au centre, les grandes cellules claires d'un foyer voisin tirent des cellules malpighiennes encore pourvues de leurs filaments, qui limitent ce foyer. Le bourgeon interpapillaire est occupé par deux foyers élémentaires adjacents orientés tous les deux dans l'axe du bourgeon. Deux cellules germinatives normales séparent les pieds de ces deux foyers. Dans celui de droite, on voit la transition entre la cellule germinative normale et les cellules dépourvues de tout appareil filamenteux, qui sont l'origine de tout le foyer (hématox. de Mallory). Réduction d'un sixième d'une figure du mémoire de M. Civatte (94).

kératosiques, apparaît souvent une autre altération : deux ou trois des cellules épineuses malades qui supportent les grandes cellules claires, présentent un noyau muriforme ou même plusieurs noyaux. A part cela, rien de changé ; le point de départ et l'aboutissement de cette lignée anormale restent les mêmes.

Même lésion originelle encore, et mêmes grandes cellules claires terminales, dans les foyers agglomérés qui forment les placards bourgeonnants. Mais ici le pied de la souche s'élargit ; il est formé de nombreuses cellules dépourvues de filaments de Herxheimer et munies d'un gros noyau poussiéreux. Le bouquet de cellules claires prend lui aussi des dimensions considérables et s'étage en plusieurs rangées superposées. Par contre, dans beaucoup de ces foyers, il n'y a pas de cellules épineuses, partant point de noyau monstrueux. Les cellules du pied se sont donc multipliées, puis transformées brusquement en grandes cellules claires ; elles sont arrivées au stade terminal sans s'attarder au stade épineux. Dans ce rythme précipité, les foyers juxtaposés s'uniformisent : les parties sombres, faites d'assises germinatives, se juxtaposent exactement aux parties sombres des foyers voisins ; les zones claires aux zones claires ; et l'élément reprend une certaine unité d'ensemble, en dépit de sa texture composite.

En somme, quel que soit l'aspect microscopique du placard éruptif, c'est dans chaque foyer la même évolution, viciée dès la germinative. Que les premières lignées donnent des cellules épineuses à noyau plus ou moins anormal, ou répètent longtemps le type basal, rien n'est changé dans le mécanisme élémentaire de la maladie de Bowen ; et la prolifération des cellules basales y prend la même valeur que la poikilocarynose.

On comprend dès lors, cette série ininterrompue dans laquelle on passe, par transitions insensibles, de formes où la poikilocarynose l'emporte, à d'autres où elle fait entièrement défaut. Et il devient parfaitement légitime de décrire une variété baso-cellulaire de la maladie de Bowen.

Loin de voir dans la forme baso-cellulaire de la maladie de Bowen un mode de début, comme l'a fait Grütz, il faut donc la considérer comme une forme évolutive spéciale, plus exubérante que la forme classique et qui doit peut-être faire craindre davantage l'évolution

en cancer ulcéré. C'est au moins ce qui semble ressortir de mon observation clinique et de mon étude histologique.

M. Civatte englobe donc dans le cadre de la maladie de Bowen nombre de lésions des muqueuses qui, d'ordinaire, évoluent très lentement vers le cancer, c'est-à-dire les saillies villeuses et rouges que Darier a appelées autrefois épithéliomas papillaires nus et qu'on appelle aujourd'hui « érythroplasies ». Et ceci, parce qu'histologiquement, les lésions qu'on observe sont souvent semblables à celles qu'il décrit ci-dessus. Lorsqu'au contraire la couche claire manque, tout le corps muqueux étant comme abrasé au-dessus des papilles, dont le sommet est à nu et que, par conséquent, les lésions s'éloignent du type nouveau qu'il a décrit, il se demande s'il s'agit d'une abrasion traumatique, d'une simple dissociation par macération, d'une seconde forme atypique de la maladie de Bowen des muqueuses, ou au contraire, s'il faut séparer des autres ces derniers cas, et réserver à eux seuls le nom d'érythroplasie.

Enfin, il pense que l'étude du type baso-cellulaire de la maladie de Bowen ne se limite pas à la phase pré-cancéreuse et qu'on peut le retrouver dans le cancer confirmé et généralisé. Il y a, pour lui, deux types histologiques du cancer de la maladie de Bowen, comme il y a deux types histologiques de la dermatose pré-cancéreuse. Il appellerait volontiers « spino-cellulaire », la forme habituelle que nous avons décrite au chapitre III de la première partie, non parce qu'on y voit beaucoup de filaments intercellulaires, mais parce que les cellules dont elle provient sont, dans la lésion initiale, de type épineux.

La deuxième variété, dont il a vu trois cas, s'oppose à celle-ci. Elle dérive probablement, pour lui, d'une lésion cutanée baso-cellulaire, et a conservé le même type. Issue d'une lésion moins fortement caractérisée, elle n'aura pas une personnalité aussi marquée que la variété spino-cellulaire.

Cette variété baso-cellulaire du cancer de Bowen, telle qu'il la décrit, et ainsi qu'il le fait remarquer lui-même,

ressemble singulièrement à l'épithélioma baso-cellulaire banal. Il ne note que quelques différences de détail : les cellules marginales ne s'ordonnent jamais en palissade, les noyaux sont plus volumineux, plus riches en chromatine ; les corps cellulaires sont plus indistincts encore, et ils sont dépourvus de filaments de Herxheimer, ce qui n'est pas toujours le cas dans l'épithélioma baso-cellulaire ordinaire.

Dans les trois cas qu'il a examinés, il existait également une forme mixte.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer des faits analogues à ceux rapportés par M. Civatte, il ne nous est donc pas possible d'accepter ou de rejeter ses conclusions. Mais, en étudiant de plus près les descriptions qu'il donne, nous nous demandons si les faits qu'il a observés ne peuvent pas être rapprochés de ce que nous avons vu dans certains cas, dans les formes massives, en particulier, auxquelles nous faisons allusion plus haut. Il y a, dans celles-ci, une transformation en masse de l'épiderme, sans aucun liseré superficiel de cellules normales, ce qui représente un des critères que nous proposerons plus loin (V^e partie), pour définir la maladie de Bowen.

Quant à la question de l'érythroplasie que M. Civatte soulève, il nous semble qu'elle ne peut guère se discuter : pour nous, l'érythroplasie est une kératose, qui se termine toujours par un épithélioma spino-cellulaire. Cette affection étant, elle, une véritable maladie pré-cancéreuse.

D'autres auteurs ont donné des descriptions de maladie de Bowen de la peau ayant le type de l'épithélioma baso-cellulaire, mais, ainsi que nous le faisons remarquer aux chapitres I et II de cette II^e partie, il faut refuser à ces cas le diagnostic de maladie de Bowen, et les faire rentrer dans le cadre de l'épithélioma pagétoïde. Il n'est pas possible d'en faire autant pour les faits apportés par M. Civatte, il faut bien les admettre dans le cadre de la maladie de Bowen, quoique, ainsi que le dit M. Civatte, ils n'en aient aucun des caractères.

Ils sont néanmoins très intéressants, car, rapprochés des cas publiés par Mlle O. Eliaschef (162) et par M. G. Barbier

(32), ils montrent qu'il y a, entre des néoplasmes cutanés authentiques, comme l'épithélioma baso-cellulaire et les dermatoses dites précancéreuses, non seulement des analogies cliniques incontestables et incontestées, mais des faits de passages anatomiques troublants. Nous aurons l'occasion de revenir sur ces points lorsque nous étudierons, plus loin, la nature des dyskératinisations épithéliomateuses et leur classification dans les cadres dermatologiques.

Le cancer de la maladie de Bowen.

Nous nous étendrons très peu sur cette question, pour ne pas nous exposer à des redites inutiles. Nous renvoyons, pour plus de détails, à la première partie de ce livre : chapitre III.

Histologiquement, il est décelable par la *prolifération de la couche basale*, plutôt à type hyperplasique que métaplasique (M. Scmazzone, 459), puis, par une infiltration épithéliale profonde, avec formation de bourgeons et de nids cellulaires dans le tissu conjonctif papillaire et réticulaire, qui ont les mêmes caractères dyskératosiques que l'épiderme.

Darier a décrit (117, p. 467) ces transformations, lorsqu'il a étudié les *placards hyperkératosiques et végétants*.

Sous une croûte épaisse et rocheuse, composée d'hyperkératose, de parakératose, de vésicules et d'un réseau aréolaire infiltré de sérosité desséchée, se voit un épiderme très épais et très irrégulier, bourgeonnant en surface et en profondeur.

La couche granuleuse n'existe qu'en quelques points. Le corps muqueux présente, dans certains bourgeons, un œdème parenchymateux très marqué et des cellules disparates, difformes et monstrueuses, à noyaux quelquefois bosselés ou multiples ; dans d'autres bourgeons, les éléments sont moins altérés, et les cellules dyskératosiques sont isolées. L'aspect de ces bourgeons, surtout des premiers, rappelle de fort près

celui que l'on observe dans les verrucosités de la kératose arsénicale, de la radiodermite chronique et du xeroderma pigmentosum, quand elles sont en voie de devenir épithéliomateuses.

Le corps papillaire est envahi par le bourgeonnement épithélial, et l'on y voit des restes d'infiltrat cellulaire à plasmazellen. Les papilles sont allongées, ramifiées et très déformées. Le chorion est franchement atrophique, a des faisceaux conjonctifs grêles et œdémateux et des vaisseaux élargis.

Darier a signalé également dans un cas, un fait auquel nous avons déjà fait allusion : la présence, dans une de ses coupes, d'un glomérule sudoripare très altéré, superficiellement situé et formé de boyaux pleins et bourgeonnants. Il a pensé qu'il s'agissait d'une malformation originelle.

Au stade suivant des lésions cliniques, l'examen des coupes montre l'aspect classique du cancer des dyskératoses que nous avons déjà décrit au chapitre III de la première partie auquel nous renvoyons le lecteur pour plus de détails.

CHAPITRE V

Pathogénie.

Lorsqu'il décrivait l'affection qui depuis porte son nom, J. F. Bowen la considérait comme une maladie précancéreuse (61 et 62). C'est également l'opinion de Darier (117) qui dès 1914 la fait rentrer dans le cadre des *dyskératoses*, à côté de la maladie de Paget, étant donné les grandes ressemblances d'évolution et de structure des deux affections.

C'est cette opinion qui devint rapidement et qui reste encore classique. Pourtant, même dès les premières années certains manifestent quelques répugnances à l'admettre et tendent à considérer l'affection comme cancéreuse d'emblée. Si cette opinion ne se manifeste pas ouvertement on peut tout de même en retrouver la trace, c'est ainsi, par exemple, que dans certains répertoires bibliographiques, dans ceux des *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* en particulier, elle est classée parmi les épithéliomas cutanés, et ce n'est que depuis quelques années qu'une rubrique spéciale est ouverte, les références figurant indifféremment dans l'une ou l'autre des rubriques ou même dans les deux.

Bientôt d'ailleurs, la théorie de l'affection cancéreuse d'emblée est nettement exprimée. M. C. Ducrey (150) considère l'affection comme une forme maligne dès son début, mais nous

avons déjà dit sur quels documents essentiellement contestables étaient basées les opinions de cet auteur. La même réserve s'impose pour ceux sur lesquels se fonde M. Martignotti (338) pour la classer dans le groupe des épithéliomas superficiels de la peau.

Il faut accorder, au contraire, beaucoup plus de crédit à l'opinion de M. Carol (82) qui fait de la maladie de Bowen une espèce particulière de carcinome. M. Fraser (181) la considère également comme un cancer épidermique d'emblée, caractérisé par ses grandes cellules à noyaux déformés, ses éléments polynucléaires monstrueux et ses nombreuses mitoses. M. Mount (376) baptise la maladie : type Bowen d'épithéliome, car il considère les changements de l'épiderme comme carcinomateux. M. Tommasi (516) propose le terme d'épithélioma superficiel bénin type Bowen. M. Hissink (226) celui de carcinome intra-épidermique.

M. O. Gans (184) se contente, très prudemment, de l'assimiler à la maladie de Paget.

MM. Pautrier et Lévy (398 bis), tout en n'osant pas « affirmer de façon absolue que les cellules monstrueuses à noyaux multiples doivent être interprétées comme de vraies cellules cancéreuses », reprendraient volontiers le raisonnement qu'ils avaient fait à propos de la maladie de Paget et se déclarent prêts à aboutir aux mêmes conclusions, c'est-à-dire à la théorie du cancer profond dont les cellules émigrent dans la peau.

Ainsi, pour la maladie de Bowen comme pour la maladie de Paget, deux théories pathogéniques se trouvent en présence : celle de la dermatose précancéreuse susceptible de dégénérer un jour en cancer, celle du cancer d'emblée. Comme pour la seconde de ces maladies, quelques auteurs tentent de faire admettre la théorie du cancer épidermotrope.

Nous allons examiner successivement toutes ces opinions. Mais avant, nous signalerons que quelques auteurs refusent de considérer l'affection comme une entité morbide définie. C'est ainsi que M. Audry (32, p. 121) voit dans la maladie de Bowen avant tout un syndrome. Pour lui, les déterminations purement histologiques ne donnent pas une réponse absolue. Il y

a lieu d'hésiter à faire un rapprochement trop étroit entre les lésions solitaires et fixes et la maladie de Bowen vraie. M. G. Barbier (32, p. 122) pense qu'il faudrait donner ce nom seulement aux cas où l'on constate des localisations multiples. M. Ravogli (32, p. 122) se refuse à considérer l'affection comme une entité morbide.

Théorie de l'affection précancéreuse.

Nous avons dit qu'elle pouvait se revendiquer de Bowen et de Darier, le second surtout l'a particulièrement développée.

Nous ne voulons pas nous étendre longuement sur cette théorie que nous avons déjà exposée, soit dans la première, soit dans la seconde partie de ce livre, auxquelles nous nous permettons de renvoyer le lecteur pour plus de détails.

On trouvera dans les différentes publications que Darier a consacrées à la question (117, 118, 119, 120) le témoignage des étapes successives de l'idée de la dermatose précancéreuse. Nous avons déjà eu d'ailleurs l'occasion de les signaler. Dans la maladie de Bowen comme dans celle de Paget, le processus dyskératosique constitue, pour lui, la lésion caractéristique et prédominante (122). La kératinisation du bord des cellules malades, mode d'évolution anormal qui donne aux cellules l'apparence des « corps ronds » ou « cellules à manteaux », se voit plus fréquemment et plus précocement que dans la maladie de Paget (idem, p. 4). On retrouve cette dyskératose en abondance et à peine modifiée dans les lobules et amas de l'épithéliome qui dérivent des plaques superficielles ; cet épithéliome a donc une structure cytologique spéciale qui le distingue nettement des autres épithéliomes de la peau (119, p. 183). Ces lésions si particulières différencient nettement la maladie de Bowen et son cancer des dermatoses analogues d'une part, des cancers ordinaires de la peau d'autre part. La seule affection qui présente une structure à quelques égards analogue, c'est la maladie de Paget, qui elle aussi

se transforme fréquemment en cancer (118, p. 468). Ces deux maladies sont reliées par ce trait commun que la prolifération maligne y est précédée par un stade, parfois fort long, de dystrophie cellulaire épidermique très analogue dans son essence et cette dystrophie ou *dyskératose* se retrouve dans les amas épithéliaux des cancers qui en proviennent (idem, pp. 469 et 470).

De nombreux auteurs ont accepté cette façon de voir. C'est ainsi, par exemple, que M. R. Back (25) publie le cas qu'il a examiné sous le titre de dermatose précancéreuse. M. Scmazzone (459) pense qu'il faudrait d'abord s'entendre sur le concept de malignité. Si le désordre épithélial suffit à caractériser la malignité, alors la maladie de Bowen mérite bien, dès le début, d'être considérée comme un processus malin. Mais, si la malignité est caractérisée par l'infiltration et l'invasion en profondeur, ces caractères manquent, pendant un temps plus ou moins long, dans l'affection, et le terme précancéreux est justifié. Il cite les travaux de M. Bierich qui, étudiant le cancer expérimental, a imaginé une théorie d'après laquelle il existerait une sorte d'équilibre physico-chimique entre les protoplasmes des différents éléments cellulaires d'un tissu. Quand cet équilibre vient à manquer, il se produit des altérations qui intéressent les diverses qualités de cellules dont se compose le tissu, par exemple, épithéliales et conjonctives, et ces altérations se manifestent d'une manière variable selon la catégorie de cellules atteintes. Dans la maladie de Bowen, comme dans le cancer expérimental, il existe des lésions d'infiltration conjonctive et des altérations du tissu élastique, qui, d'après M. Scmazzone, pourront peut-être un jour, selon les vues de M. Bierich, donner la clef de la pathogénie et de l'évolution de cette dermatose.

MM. Unna junior et Delbanco (527 bis) rappellent les similitudes qui existent entre la maladie de Bowen, le cancer du goudron des souris, les altérations produites par les rayons X et la maladie de Paget. Ils considèrent la maladie de Bowen comme une précancérose au sens d'Unna et de Darier.

M. Mairano (328) estime qu'au point de vue clinique, c'est la longue durée de la période précancéreuse qui est un des meilleurs éléments du diagnostic.

M. Babes (23) pense que, si l'on s'en tient à l'aspect histologique des lésions, il est impossible de caractériser la maladie de Bowen, dès son début, comme un carcinome; ce dernier terme devant être exclusivement réservé aux néoformations de caractère destructif et envahissant, ce qui n'est pas le cas dans la forme habituelle de l'affection qui nous occupe. Si on tient compte du fait que certains cas peuvent à la longue se transformer en cancers, on peut considérer cette maladie comme un état précancéreux au même titre que le kératome sénile, l'atrophie consécutive à l'application des rayons X, le xeroderma pigmentosum, les leucoplasies, la maladie de Paget, etc...

M. J. J. Zoon (564) a la conviction que l'affection n'est pas cancéreuse et qu'il faut considérer comme bénigne la prolifération de la couche de Malpighi. Il s'agit, pour lui aussi, d'une affection précancéreuse.

Mais, nous avons vu dans la première partie de ce travail (Chapitre III) que Darier, développant son idée de dermatoses précancéreuses pour les maladies de Paget et de Bowen, les avait rapprochées des nævi et du fait de ce rapprochement estimait que les deux dermatoses précancéreuses, comme les maladies næviques, étaient des dysembryomes progressifs, apparaissant tardivement. L'origine du cancer qui se développait sur les dermatoses de ce groupe était de ce fait évidemment dysembryonnaire (119, pp. 184 à 187).

M. C. Ducrey (150) admet cette hypothèse. M. Grütz (203) a observé un cas de dégénérescence carcinomateuse en rapport avec des cellules næviques aux bornes d'un foyer de maladie de Bowen. Il considérerait cette observation comme la preuve du caractère nævique de l'affection.

M. Kreibich (275 bis), frappé par les modifications de la couche germinative, y trouve la preuve d'une origine nævique.

M. Gutmann (205) est également disposé à admettre l'origine nævogénétique de la lésion.

M. Civate (94), ayant décrit sa forme baso-cellulaire de l'affection, fait remarquer que, quoiqu'il n'y ait pas de « grains » dans cette forme et que la kératinisation y soit à

peu près du type de la parakératose banale, le trouble originel est tout de même préfiguré dans la lésion de la germinative. Il aboutira, dans cette forme seulement, à la parakératose, tandis que dans la forme classique il se traduira par des grains cornés. D'ailleurs, dans la forme classique elle-même, le grain n'a pas de valeur en soi, pas plus d'ailleurs que dans la maladie de Paget ou dans la psorospermosse folliculaire. Sa présence traduit seulement dans ces trois dermatoses une kératinisation viciée dès l'origine. Il fait même remarquer que dans les parakératoses banales, qui pourraient s'appeler, elles aussi, grammaticalement dyskératoses si l'on ne regardait que l'aboutissement du processus, la déviation primordiale manque, et c'est précisément pourquoi on les sépare des dyskératoses vraies. L'étude cytologique assimile donc cette forme baso-cellulaire à la forme classique et justifie une fois de plus le nom de dyskératose donné à la maladie. L'étude de cette forme lui a montré que la cellule germinative se modifiait insensiblement pour devenir la cellule souche du foyer élémentaire; cette transformation lui paraît être à l'opposé de la ségrégation nævique. Il a bien rencontré des malformations épidermiques à côté des taches de maladie de Bowen aussi bien qu'auprès de certaines des taches de maladie de Paget. Il en infère seulement qu'il y a à l'origine de ces deux dermatoses un trouble évolutif, dont la cytologie n'apporte jusqu'ici aucune preuve. Il admet, par conséquent, la théorie de l'affection précancéreuse et le trouble évolutif initial, mais il en rejette l'origine nævogénétique.

Théorie de l'affection cancéreuse d'emblée.

Nous avons dit que cette théorie avait été exposée par MM. C. Ducrey, Martinotti, Carol, Fraser, Mount, Tommasi, Hissink. Notons encore qu'elle est également acceptée par M. Sequeira (470) qui déclare l'affection maligne dès son origine.

M. Carol a tout particulièrement développé cette théorie (82). Il cite l'opinion de M. de Vries (532 bis) qui admet que la notion de l'existence d'affections précancéreuses est indispensable aux cliniciens; quoique le pourcentage des cas de cancers provenant des prétendues affections précancéreuses ne soit pas connu. Dans le sens anatomique, M. Carol rapporte également l'opinion de cet auteur pour qui l'existence de ces affections n'est pas démontrée, et pour qui le terme précancer est anatomiquement inexact. On ne sait pas à quelle époque la cellule épithéliale se transforme en cellule cancéreuse et on ne sait pas non plus si à des stades précoces le cancer n'est pas susceptible de guérir.

M. Carol estime que l'on n'a pas besoin de la conception de la période précancéreuse en ce qui concerne la maladie de Bowen. On peut très bien, au contraire, admettre que la maladie est maligne d'emblée. De ce qu'elle peut durer longtemps avant de se révéler cliniquement comme telle, on n'a aucune raison de croire qu'elle le devient seulement plus tard. Il lui paraît vraisemblable qu'il s'agit dans cette affection d'une forme spéciale de cancer. C'est une conclusion à laquelle on doit arriver logiquement selon lui.

Dans le cas qu'il a examiné, toutes les lésions avaient partout le même type histologique et présentaient seulement des différences graduelles. De l'examen d'un très grand nombre de coupes sériées, il conclut que la prolifération de la tumeur se fait dans la profondeur. Il note également des altérations des follicules pileux, avec présence dans la paroi de l'un d'entre eux d'une cellule sébacée isolée. Des cellules foncées à noyaux atypiques prolifèrent entre les cellules de l'épithélium folliculaire; on ne peut pas suivre les poils dans le derme; la partie cutanée est détruite, soit par atrophie, soit par absorption. Il a constaté l'existence de glandes sébacées atrophiques, avec présence de cellules glandulaires sébacées dans les parois du follicule qui se perd dans l'épiderme. Les canaux excréteurs sudoripares sont attaqués et détruits par les cellules épithéliales. La prolifération en profondeur est démontrée et par l'excavation du derme et par l'existence de

foyers épithéliaux traversés par des muscles érecteurs des poils.

M. Carol admet donc l'existence d'une prolifération en profondeur, d'une prolifération dans les follicules pileux et d'une destruction des conduits excréteurs des glandes sudoripares. Il en conclut qu'il existe un véritable cancer dans quelques-unes des tumeurs qu'il a examinées, ce qui n'était pas apparent à un examen superficiel qui n'y révélait que des lésions classiques.

Il aboutit ainsi à l'affirmation que « *la prétendue dermatose pré-cancéreuse de Bowen porte vraisemblablement ce nom à tort ; elle peut être considérée comme un carcinome* ».

M. L. Richon (426) a développé, pour la maladie de Bowen, une théorie que nous avons déjà eu l'occasion d'exposer pour la maladie de Paget : celle de la cancérisation cellulaire. Il admet deux phases principales dans le processus cancéreux : une première dans laquelle les cellules normales subissent des modifications qui pourraient être jusqu'à un certain point considérées comme du type cancéreux ; une deuxième où il y a prolifération et constitution du nodule de la tumeur ; puis généralisation. Cela revient à distinguer, comme l'a montré Borrel, la cancérisation d'abord de la cellule, puis celle des tissus, donc de l'organisme ensuite. Il estime avec M. Fridtjof-Bang que la cancérisation de la cellule ne suffit pas à provoquer le cancer. Pour lui, les deux stades de cette évolution sont bien marqués dans la maladie de Bowen (comme dans la maladie de Paget) et, en tout cas, plus distinctement que dans tous les autres cancers.

Le stade de cancérisation cellulaire dans la maladie de Bowen est caractérisé par l'atypie remarquable des cellules sans aucune division ou prolifération (ce qui correspond à la phase de latence signalée dans le cancer du goudron). Le stade de cancérisation tissulaire est marqué par la diffusion en profondeur et dans toutes les directions.

Il invoque encore à l'appui de cette théorie le fait que les éléments atypiques du stade précancéreux sont situés dans une vacuole et qu'on rencontre assez souvent des cellules bizarres à double contour semblant résulter d'une inclusion

cellulaire. Ces faits, pour M. Richon, permettent de bien saisir les processus endocellulaires invoqués dans la théorie cytophysiologique du cancer en général et qui deviennent évidents lorsque les éléments cellulaires sont soustraits aux phénomènes de régulation invoqués par la théorie. Il y a dans la maladie de Bowen un isolement physiologique (ou ségrégation) de certaines cellules, isolement d'une cellule non déplacée, fixe, séparée de ses voisines dans une vacuole ou même dans un manteau, et secondairement son atypie. Ces cellules sont aussi soustraites à leur milieu, à leur habitat normal et, par conséquent, aux phénomènes de régulation des tissus, phénomènes grâce auxquels ceux-ci gardent, vis-à-vis les uns des autres, des proportions normales. Elles deviennent capables de déployer leur pouvoir de multiplication illimitée, ce qui engendre « l'anarchie cellulaire », la « sélection cellulaire pathologique » des auteurs. Cette conception de la maladie de Bowen est également celle de M. Cailliau (479, p. 81).

Enfin, après cette théorie de la cancérisation cellulaire, nous citerons encore celle du cancer épidermotrope. Nous avons vu au début de ce chapitre que MM. Pautrier et Lévy ont voulu appliquer à la maladie de Bowen la théorie exposée autrefois par Jacobæus (239) à propos de la maladie de Paget. Ces auteurs prétendent qu'à côté de quelques éléments cellulaires dyskératosiques, corps ronds, boules hyalines, qui sont certainement des cellules anormalement kératinisées, on trouve d'autres altérations cellulaires, par rapport auxquelles les premières sont en nombre infime. Ces altérations cellulaires, que l'on trouve d'une façon constante et dans une proportion importante, se traduisent par l'existence de grosses cellules à noyaux difformes, éléments monstrueux contenant souvent de 6 à 8 noyaux, grandes cellules à protoplasme vacuolisé parsemé de granulations de chromatine. Ce sont ces malformations cellulaires et nucléaires qui, pour eux, représentent la lésion type de l'affection, elles signent véritablement cette dermatose, lui donnent sa physionomie spéciale, et en permettent le diagnostic. La kératinisation de certaines cellules ne représentant qu'un phénomène accessoire et banal (398 bis, pp. 24 et 25). Tout en restant

dans une réserve prudente, les auteurs déclarent qu'ils ne sont pas loin d'aboutir, pour la maladie de Bowen, aux mêmes conclusions que pour la maladie de Paget, c'est-à-dire à la théorie du cancer épidermotrope.

Examen critique des théories pathogéniques.

Les mêmes problèmes pathogéniques qui se posent pour la maladie de Paget, se posent pour la maladie de Bowen et les mêmes théories pathogéniques sont en présence. Mais, le problème nous semble là beaucoup plus simple, aussi simple qu'il le serait pour la première affection si les localisations mammaires n'existaient pas.

En somme, la question se pose de la façon suivante : la dermatose de Bowen est-elle d'emblée un cancer ? Deux théories y répondent, nous allons les examiner successivement.

La théorie de l'affection précancéreuse répond par la négative. Mais à vrai dire elle n'apporte aucun argument convainquant. Nous serons bref sur cette opinion que nous avons longuement discutée à propos de la maladie de Paget, les arguments que nous pourrions invoquer sont exactement les mêmes. Nous nous contenterons donc de les résumer :

La longue évolution clinique ne signifie rien : des cancers authentiques, les baso-cellulaires par exemple, sont susceptibles d'évoluer aussi longtemps. L'absence de réactions ganglionnaires non plus : on l'observe dans d'autres cancers de la peau. Il en est de même de la prétendue « cancérisation secondaire » : ainsi que nous le verrons tout à l'heure on peut observer des généralisations ganglionnaires sans qu'on ait vu préalablement cette prétendue cancérisation.

L'examen histologique ne fournit aucun argument à la théorie, bien au contraire, à notre avis. En effet, la dyskératose de l'aveu même de Darier ne ressemble pas à celle du molluscum contagiosum où à celle de la psorospermosé folliculaire

végétante. Elle se rapproche de celle de la maladie de Paget, autre affection précancéreuse ou cancéreuse. Elle s'accompagne de modifications cellulaires qu'on n'observe pas du tout dans les deux autres affections déjà nommées et qui ne s'observent pas non plus dans la maladie de Paget. C'est arbitrairement qu'on refuse à ces modifications cellulaires l'épithète de cancéreuse, puisqu'elles se retrouvent identiques dans la phase dite de cancérisation. Cette identité d'aspect est même un gros argument contre la nature précancéreuse des lésions, puisqu'histologiquement il est impossible de saisir la transition entre les deux phases. Enfin, le cancer greffé sur la maladie de Bowen n'a pas l'aspect du cancer habituel des maladies précancéreuses, bien au contraire il est d'un type spécial.

Enfin, dans certains cas, l'affection s'est révélée de nature cancéreuse par des métastases ganglionnaires, alors que la lésion initiale ne présentait ni modifications cliniques, ni modifications histologiques, nous en avons apporté un précédemment (Chapitre III, observation XL), on en trouve au moins un autre dans la littérature, nous l'exposerons tout à l'heure.

Quant à la théorie de l'origine nævique, elle nous semble encore moins défendable ici que précédemment pour la maladie de Paget. On peut lui faire les mêmes objections et ajouter encore celle de la multiplicité des foyers dans certains cas qui exigerait des malformations cutanées formidablement étendues. Aucune constatation histologique ne permet d'affirmer la dysembryoplasie originelle. Nous nous refusons pour notre part à reconnaître cette origine à la dégénérescence sébacée que nous avons observée chez notre malade de l'observation XXIV.

La théorie de l'affection d'emblée cancéreuse nous semble mieux répondre à la majorité des faits observés. On ne peut lui faire aucune objection clinique. Certes, l'histologie ne nous montre pas d'aspect analogue dans les cancers authentiques, mais c'est précisément là que se trouve le nœud de la question : quel est le point de départ de ce cancer qui a un aspect histologique si spécial ?

Nous ne pouvons néanmoins accepter certaines théories qui ont été proposées. Ainsi nous ne croyons pas qu'on puisse un

seul instant soutenir la théorie du cancer épidermotrope. Il est inutile même de la discuter bien longuement. Les hésitations de ses parrains, MM. Pautrier et Lévy, sont significatives et si M. Pautrier veut bien se rappeler le cas qu'il a rapporté en 1922 (398) il reconnaîtra sans difficulté qu'il ne saurait y avoir de théorie du cancer épidermotrope pour expliquer la pathogénie de la maladie de Bowen. Elle se heurterait à des impossibilités cliniques et anatomiques absolues.

Nous ne pouvons rien dire de la théorie de la cancérisation cellulaire primitive donnant une cancérisation tissulaire secondaire. Ce serait tout le problème de la pathogénie du cancer en général à examiner en détails. Nous avons déjà déclaré n'avoir aucune compétence pour cela.

Nous nous contenterons d'exposer le résultat des recherches que nous avons poursuivies dans les cas que nous avons examinés. Elles confirment celles de M. Carol que nous avons rapportées plus haut. Mais nous avons fait en plus quelques constatations qui nous semblent dignes d'être retenues.

Nous avons rapporté précédemment l'observation d'une de nos malades qui présentait une adénopathie inguinale du type du cancer des dyskératoses à la coupe, alors que cliniquement la lésion vulvaire n'avait subi aucune modification et qu'histologiquement elle donnait l'image classique du stade dit précancéreux par les auteurs (observation XL).

Ce fait n'est pas unique dans la littérature. MM. Postma et Insinger ont fait la même constatation dans une localisation cutanée (411). Nous rapportons ci-dessous leur observation.

OBSERVATION LXIII (MM. C. Postma et F. G. Insinger, 411). — La malade, femme mariée de 38 ans, fut admise dans le service de dermatologie en novembre 1926 pour une lésion cutanée de la cuisse gauche. Celle-ci existait depuis 18 ans ; elle était sensible au toucher. Depuis le mois d'avril 1926, la jambe gauche était enflée le soir, surtout si la malade avait beaucoup marché dans la journée ; la jambe droite ne présentait jamais rien de pareil. Un mois après, elle s'aperçut de gros ganglions dans l'aîne gauche ; elle n'avait

eu aucune inflammation. Au mois d'août, la malade fut soignée à l'hôpital pour un érysipèle. Issue de la lésion cutanée de la cuisse gauche, cette affection s'était étendue à toute la jambe.

La malade n'a jamais toussé ni craché. Elle ne souffre pas de dyspnée et n'est pas amaigrie. Elle se plaint de céphalées et se sent fatiguée. L'hiver, elle a souvent les doigts morts et les pieds froids.

Elle s'est mariée deux fois ; elle a un seul fils de 15 ans, bien portant, n'a jamais fait de fausse-couche, n'a pas d'irrégularités menstruelles. Comme maladies antérieures, mentionnons une affection des ganglions inguinaux, survenue à l'âge de 14 ans et terminée par la fonte purulente ; puis une furonculose à l'âge de 18 ans la grippe en 1918 et le paludisme il y a deux ans.

A son entrée au service de dermatologie, nous trouvâmes une affection de la peau circonscrite de forme ovale, située à environ 10 cm. au-dessus du genou à la face externe de la cuisse gauche et mesurant 4 à 5 cm. Elle se composait de trois parties bien nettes : 1) Un petit segment de teinte brune, assez fortement infiltré. Ce segment présente, vers la partie centrale de la plaque, un bord concave. 2) Cette partie centrale, de coloration rosée est peu infiltrée. 3) Le reste occupant à peu près la moitié de la plaque, montre une peau atrophique et cicatricielle, très légèrement pigmentée. Les parties infiltrées sont couvertes de squames-croûtes. La circonférence des cuisses mesure, à 20 cm en dessous de l'épine iliaque antérieure supérieure, 55 cm à droite et 56 cm à gauche. Dans la région inguinale gauche se trouvent quelques ganglions volumineux et durs, adhérents aux plans profonds, mais non à la peau. A droite, il y a quelques petits ganglions de 1 à 2 cm. Pas de ganglions pelviens à l'exploration interne.

L'état général est bon. Cœur et poumons ne présentent rien d'anormal ; le foie, la rate, ni les reins ne sont palpables. Pas d'albumine, ni de sucre, dans les urines. Les réactions de Wassermann et de Sachs-Georgi sont négatives. La lésion cutanée et un ganglion inguinal sont enlevés.

Examen histologique. Voici ce que nous montrent les coupes de la peau. La limite de l'affection et de la peau saine est assez nette. Dans celle-là la couche cornée est épaissie, surtout par endroits. Sa structure est tantôt serrée, tantôt lâche ; elle contient parfois de nombreux noyaux, pour la plupart plats, comme on les trouve

dans la parakératose, d'autres ronds ou ovalaires. Une partie des coupes nous fait voir la couche granulée, qui n'est pas épaissie. Il y a une forte acanthose. La limite dermo-épidermique est très irrégulière, du fait de grosses agglomérations épidermiques alternant avec d'autres, plus ténues. Cette irrégularité est surtout marquée dans le voisinage des follicules pileux. Ce n'est qu'en peu d'endroits qu'on reconnaît l'agencement régulier des cellules de Malpighi qui présentent de fortes différences de forme et de grandeur. Certaines parmi les grandes cellules ont de l'œdème intracellulaire ; dans quelques-unes on trouve une vacuole.

Certaines cellules possèdent quatre ou cinq noyaux, séparés par une mince bande de protoplasma. D'autres présentent la « clumping form » du noyau, d'autres enfin sont remplies de fragments et de granulations. Çà et là des noyaux de toutes dimensions sont répartis dans une masse homogène. Beaucoup de noyaux se colorent fortement. Dans certaines coupes, on trouve de nombreuses mitoses, parfois de forme pathologique. Les « grains » et les « corps ronds » ne font pas défaut.

La couche sus-papillaire de l'épiderme présente la même atypie. Dans la peau normale avoisinante, on voit une couche germinative régulière ; mais, sitôt que les agglomérations épidermiques augmentent de volume, les cellules de Malpighi deviennent atypiques. Les cellules germinatives perdent leur distribution régulière, leur forme cylindrique se brouille. En un seul endroit, la démarcation dermo-épidermique devient moins nette, ce qui fait penser à un envahissement du derme. Sans cela, seulement quelques infiltrations de cellules rondes rendent cette limite indistincte.

Mais cette infiltration est surtout dense dans les papilles du derme et les couches sous-jacentes ; elle se compose principalement de cellules plasmatiques et de lymphocytes. On trouve çà et là de la périlymphangite. Les capillaires sanguins sont dilatés ; l'œdème est peu marqué. Le ganglion est formé de tissu néoplasique conforme à la véritable nature de l'affection, avec assez forte hyperplasie fibreuse. On trouve de rares follicules lymphatiques. Le tissu néoplasique présente beaucoup d'analogie avec la lésion cutanée ; mais son atypie est encore plus prononcée. Il renferme ici des grosses cellules mais également de nombreux petits noyaux en pycnose. Ceux-ci se trouvent dans des territoires sans limites cellu-

lares ; nous reviendrons du reste plus bas, à l'occasion des autres métastases, sur cette variété de cellules, assez spéciale, nous semble-t-il.

Si l'aspect clinique de la lésion avait fait penser à la tuberculose, déjà l'absence de foyers de tuberculisation, comme on les trouve dans le lupus, s'accordait mal avec ce diagnostic. La durée prolongée de l'affection, les squames-croûtes qui couvraient la lésion avaient fait pencher pour la maladie de Bowen ; les ganglions faisaient penser à une métastase.

D'habitude, la maladie de Bowen se présente en localisations multiples ; mais nous connaissons déjà un certain nombre d'observations à lésion unique. Dans notre cas, l'examen histologique confirma les présomptions de la clinique.

Nous avons encore pensé à la maladie de Paget à localisation extramamillaire, qui en effet est représentée par une plaque isolée. Mais cette lésion est caractérisée par un suintement comme un eczéma ; dans notre observation, nous n'avons rien noté de pareil. L'histologie de notre affection, avec son hyper et parakératose, son acanthose très marquée, ses nombreuses grosses cellules et sa quantité de noyaux en « clumping » ne rentre pas dans la maladie de Paget.

La malade fut transférée à la clinique de l'Institut du Cancer où elle fut opérée par le docteur Wassink. Celui-ci tenta de faire un curage des métastases ; les ganglions de l'aîne furent extirpés, mais on découvrit, en même temps, que la tumeur s'était propagée à l'intérieur par voie rétropéritonéale jusqu'à la hauteur du pôle rénal inférieur.

En avril 1927, la malade revint dans un autre hôpital pour une récurrence de son érysipèle, qui se répéta encore plusieurs fois. La mort survint en août de la même année. Dans les dernières observations, relevons simplement de petites tumeurs apparues à la surface antérieure de la cuisse gauche et du dos des pieds.

Anatomie pathologique par le Docteur F. G. Insinger.

Lors de l'autopsie, la jambe gauche est plus volumineuse que la droite et plus consistante. Il y a de l'œdème aux extrémités inférieures, surtout aux pieds. On retrouve à la surface externe de la cuisse gauche, à 6 cm. au-dessus du genou, une cicatrice de 6 cm. sur 1 1/2, avec légère rétraction ; perpendiculairement à la pre-

mière, quelques autres petites cicatrices se rangent aux deux côtés de la première.

Il y a une forte dépression dans la région inguinale gauche. Vis-à-vis de la grande lèvre gauche, la jambe porte une tumeur ulcérée et bleuâtre mesurant 3 sur 2 cm. et surélevée d'un demi cm. environ. En outre elle présente, surtout dans la région trochantérienne, de nombreuses petites tuméfactions de la peau, parfois réunies en placards qui vont jusqu'à 4 sur 2 cm. et demi, leur couleur est gris-jaunâtre.

Ces tuméfactions se retrouvent à la région dorsale du pied et tibiale gauches ; elles y mesurent 2 sur 3 cm. et sont fortement ulcérées, leur bord est creux, parfois même la peau y est minée ; quelques-unes ont un enduit croûteux. Au pied droit, où elles se voient également, elles sont encore plus grosses : 5 sur 2 1/2 cm. En dessous du genou droit, à la face interne de la jambe, la peau présente une tumeur de 2 1/2 sur 2 cm., avec petite ulcération et pourtour violacé.

Ce sont là toutes les affections cutanées.

Aux organes, on trouve ce qui suit :

Une péricardite fibrineuse, sans origine décelable ; les deux ventricules du cœur sont dilatés.

Au poumon droit, léger enduit fibrineux au lobe inférieur. La plèvre du lobe supérieur présente çà et là un dessin de petites traînées grisâtres, dont la structure rappelle parfois celle du tænia. La coupe des deux poumons montre également de ces traînées, qui sont, cette fois-ci, nettement des vaisseaux, dont on reconnaît à la coupe la lumière étroite et les parois épaissies. Parmi les grosses artères, quelques-unes contiennent une masse gris-jaunâtre, granuleuse, adhérente à la paroi.

Le foie contient des petites métastases et de nombreux infarctus anciens ; les vaisseaux correspondants sont obstrués.

La veine cave inférieure est dédoublée, ses deux composants se réunissent après avoir reçu les veines rénales. Dans ces veines caves, on aperçoit des petits bouchons de thrombose, situés dans les ouvertures des veines lombaires. La veine cave gauche est encerclée de tissu néoplasique qui remonte depuis le côté gauche du petit bassin.

L'utérus est attiré vers la gauche de la cavité pelvienne, dont

il touche la paroi ; les annexes font de même. Cette déviation provient d'une infiltration dense du ligament large, entièrement néoplasique ainsi que l'espace prévésical. Le vagin est totalement entouré de tissu tumoral. On en retrouve également dans la moelle osseuse de la 12^e vertèbre dorsale et des trois premières lombaires, qui en sont toutes remplies.

A droite, on voit des ganglions tout le long de la veine iliaque externe, entièrement néoplasiques, mesurant de 2 sur 1 cm. Ces métastases se poursuivent dans les ganglions périaortiques jusqu'à la hauteur du diaphragme.

L'autopsie du cerveau ne fut pas faite.

L'examen microscopique porta sur un fragment de la grosse tumeur de la cuisse gauche (celle-ci vis à vis de la grande lèvre), le myocarde, les poumons, le foie, la veine cave gauche et sur un ganglion iliaque droit.

Le myocarde est atteint d'un fort degré de dégénérescence graisseuse (coloration au Soudan) avec légère atrophie des fibres cardiaques.

Le poumon est oedématisé et hyperémisé. Plusieurs artères et veines renferment du tissu néoplasique, adhérent parfois à la paroi ou même la traversant. Par endroits, des masses thrombotiques relient la tumeur à la paroi vasculaire, elles sont en général organisées ou même canalisées. Nous nous réservons la description du tissu néoplasique pour la fin de cet exposé.

La pèvre contient quelques lymphatiques tout remplis de cellules néoplasiques.

Dans *le foie*, de grands territoires, occupant en général la périphérie des lobules hépatiques, paraissent nécrosés. Entre les travées cellulaires se trouvent de nombreux leucocytes. La stase veineuse est très marquée ; il y a de l'atrophie centrale des lobules hépatiques.

Les veines sublobulaires contiennent des masses néoplasiques qui arrivent parfois à les obstruer en totalité. Pour le reste le tissu tumoral forme de gros amas à nécrose centrale qui compriment le tissu hépatique avoisinant souvent vacuolisé.

La veine cave est pressée de très près par le tissu néoplasique qui a infiltré le tissu adipeux environnant. Un petit affluent de

la veine cave en est même rempli, ainsi que de nombreuses petites veines de son entourage.

Le revêtement cutané de la tumeur de la cuisse gauche est extrêmement mince ; ses cellules basales sont aplaties au maximum, celles du stratum spinosum font entièrement défaut ; à leur place, on voit une couche très mince de cellules fortement kératosiques. Tout de même, il y a forte hyperkeratose. Par endroits, la tumeur est la ssée entièrement à nu.

On retrouve le tissu néoplasique dans les veines de la peau.

Quant à la structure du tissu néoplasique lui-même, voici ce qui est à signaler (particularités communes à toutes les localisations):

Un certain groupement des cellules néoplasiques peut s'effectuer en trois types qui se distinguent ici bien plus nettement que dans la tumeur primitive. Il y a :

1° Les grandes cellules rondes, déjà suffisamment décrites plus haut ;

2° Des petites cellules à protoplasma rosé et noyau petit et très fortement colorable ; celles-ci n'étaient pas suffisamment mises en lumière dans les coupes décrites plus haut.

3° Des cellules en nécrose, rarement groupées en placards.

Le type n° 2 mérite de retenir plus spécialement notre attention. Ces éléments sont irréguliers de forme. Ils paraissent parfois se grouper en faisceaux de plusieurs rangées, où règne d'habitude une certaine uniformité ; tous les individus sont petits, allongés, leurs noyaux noirs en bâtonnets, sans structure. Comme nous le disions plus haut, les limites cellulaires font parfois défaut, comme dans une coupe de peau parakératosique. En bordure de ces groupes se trouvent des éléments que nous voudrions considérer comme des transitions entre les grosses cellules claires et les petites cellules dont nous nous occupons à l'instant ; leurs noyaux sont assez gros et plus clairs, leur protoplasma parfois de teinte rosée, parfois clair.

Il n'y a pas toujours voisinage des éléments 1 et 2. Parfois un groupe du 2 est entouré d'éléments n° 1 ; ou bien les éléments ne font que se côtoyer ou même il y a de l'indépendance complète.

Nous avons tendance à considérer ces petits éléments avec leur type parakératosique, comme le produit d'une processus de kératinisation anormale, d'autant plus que nous croyons avoir décrit

des transitions de ces cellules avec le type ordinaire de nos cellules néoplasiques (le type n° 1). L'absence totale de mitoses dans les petites cellules concorderait bien avec leur caractère dégénéré.

Comme dans la métastase extirpée du vivant de la malade, la réaction fibreuse à l'entour du tissu néoplasique reste légère dans tous les organes où elle se voit.

Les atypies des cellules et des noyaux correspondent entièrement à ce que nous avons décrit plus haut pour la lésion cutanée primitive. Nous les passerons donc sous silence ici.

En résumé voici ce que nous présente cette observation.

C'est un cancer, dont l'origine paraît se trouver à la jambe gauche. De cette localisation primitive, il ne restait, au moment de l'autopsie, qu'une cicatrice opératoire ; par contre, les localisations secondaires étaient nombreuses, essaimées par voie sanguine et lymphatique. Pour les métastases hépatiques, nous invoquons la voie sanguine, telle qu'elle est tracée par les veines hémorroïdales, qui avaient certainement des rapports avec les métastases pelviennes. Pour le reste les métastases pulmonaires et cutanées sont, sans nul doute, également hémotogènes ; celles de la plèvre et des ganglions se seront établies par voie lymphatique.

La lésion du muscle cardiaque (dégénérescence graisseuse) et la péricardite forment une cause plausible de la mort de la malade

Ainsi, dans deux cas au moins, des métastases ganglionnaires du type histologique du cancer des dyskératoses sont constatées, sans qu'il soit possible d'observer dans la lésion d'autres aspects histologiques que ceux de la phase dite pré-cancéreuse de l'affection.

On pourra peut-être nous objecter que dans notre cas toute la lésion n'a pas été débitée en coupes sérieées et que par conséquent un foyer minime a pu nous échapper. A cela nous ne pouvons que répondre qu'un très grand nombre de coupes ont été examinées et que cliniquement deux faits sont à retenir : l'absence de tout changement d'aspect, l'apparition très précoce de l'adénopathie un an après le début de la lésion cutanée. Notre observation nous semble, par conséquent,

constituer un argument sérieux en faveur de l'idée que nous défendons.

Le cas de MM. Postma et Insinger est absolument comparable au nôtre, les microphotographies sont absolument démonstratives. Les auteurs pourtant restent dans une réserve prudente sur son interprétation. Ils proposent d'élargir un peu la définition de la maladie de Bowen qui, pour eux, « est une affection de la peau ou des muqueuses caractérisée, au point de vue clinique, par une évolution prolongée, des lésions exsudatives, comme croûtes et hyperkératose, des localisations uniques ou multiples, et se révélant cancéreuse à un moment donné ; au point de vue histologique, c'est un épithélioma, à type hyper- para- et dyskératosique, produisant parfois des globes cornés, et originaire des cellules du stratum spinosum ». Ils déclarent ensuite que si l'on rejette cette définition ils en reviendront à leur première proposition d'intituler leur observation : épithélioma cutané à type spécial.

Mais, les documents qu'ils apportent sont absolument convaincants et on ne peut refuser à leur cas l'étiquette de maladie de Bowen.

Ces deux observations nous semblent absolument démonstratives de la nature cancéreuse d'emblée de la dyskératose de Bowen. Cette idée admise, il est impossible de ne pas se poser la question du point de départ d'un épithélioma si spécial par son aspect histologique.

Lorsque nous nous sommes posé cette question, nous venions d'étudier le cas de notre malade de l'observation XL.

Nous avons été frappé du fait qu'un néoplasme parti de la petite lèvre donnait dans les ganglions des figures absolument comparables à celles que nous avons observées dans les ganglions de la maladie de Paget. Or, si l'on peut invoquer dans ce cas, pour expliquer de telles figures le fait que le néoplasme part d'un organe absolument particulier à la région, le canal galactophore, il n'est pas possible de faire la même hypothèse pour la vulve (nous rejetons bien entendu l'éventualité de la mamelle accessoire !). Ayant admis la nature cancéreuse des deux affections : maladie de Paget et maladie de Bowen, il nous a semblé logique, étant donné

l'identité d'aspect des métastases ganglionnaires du type cancer des dyskératoses dans les deux cas, d'admettre également, comme hypothèse de travail, l'idée du point de départ commun du néoplasme dans les deux affections.



FIG. 84. — Glande sébacée de la petite lèvre d'une femme âgée de 58 ans. La coupe intéresse la paroi latérale du conduit excréteur. Les cellules en dyskératose y sont nombreuses. Gross. 110.

Nous avons donc recherché, les localisations muqueuses nous paraissant fournir un terrain d'étude favorable, quels étaient les organes communs au mamelon, à la petite lèvre, au gland ; la fréquence des localisations extra-mamelonnaires de la maladie de Paget dans les deux dernières régions venant d'autre part renforcer nos présomptions.

Comme nous l'avions fait pour le mamelon, nous avons débité en coupes sérieées des petites lèvres de vieilles femmes et quelques sillons balano-préputiaux. Nous avons acquis ainsi la conviction que le seul organe commun aux trois régions était la glande sébacée sans poil.

Nous l'avons étudiée surtout dans la petite lèvre et nous avons constaté à ce niveau l'existence d'aspects histologiques spéciaux (fig. 84 à 87) qui nous ont semblé dignes de retenir l'attention.

On sait que les glandes sébacées sont très nombreuses au niveau des petites lèvres. Elles existent sur les deux faces ; mais, ainsi que l'ont dit Martin et Léger ⁽¹⁾, elles sont plus nombreuses sur la face interne que sur la face externe ; elles ont été décrites sur la première dès 1836 par Wendt ⁽²⁾. On sait également qu'elles s'hypertrophient pendant la grossesse (Wertheimer) et qu'elles s'atrophient après la ménopause.

Ces glandes sont absolument comparables à celles que nous avons décrites dans les téguments du mamelon. Généralement elles sont formées d'un lobe unique (fig. 84). Elles s'ouvrent à la peau exactement comme celles du mamelon. Les mêmes dispositions du canal excréteur s'y rencontrent. Mais le plus souvent il est plutôt du type long et de chaque côté l'épithélium s'infléchit, s'invagine pour former les parois du pore excréteur (fig. 85). La simple déhiscence de l'épiderme en face de la glande est une disposition qui nous a semblé très rare à la vulve. La longueur du canal d'excrétion est variable, mais généralement il a, à peu de chose près, la même longueur que ceux du type long, qui au mamelon s'abouchent à la peau, soit 250 μ ; sa largeur est variable, elle mesure généralement 15 à 20 μ .

Ces glandes sont très abondantes sur la face interne ; néanmoins nous n'avons pas retrouvé, tout au moins chez les vieilles femmes, les chiffres de 120 à 150 par centimètre carré.

⁽¹⁾ MARTIN et LÉGER. Recherches sur l'anatomie et la pathologie des appareils sécréteurs des organes génito-urinaires. *Archives générales de Médecine*, t. XIX, 1862, p. 69 à 80 et 174 à 198.

⁽²⁾ WENDT. *Archives de Muller*, 1834, t. I, p. 278.

que donnent Martin et Léger (*loc. cit.* p. 74); nous n'avons pas non plus retrouvé la disposition en stries dans le sens des plis transversaux, signalée par eux. Mais il est un point de leur travail que nos recherches confirment pleinement: ce sont les

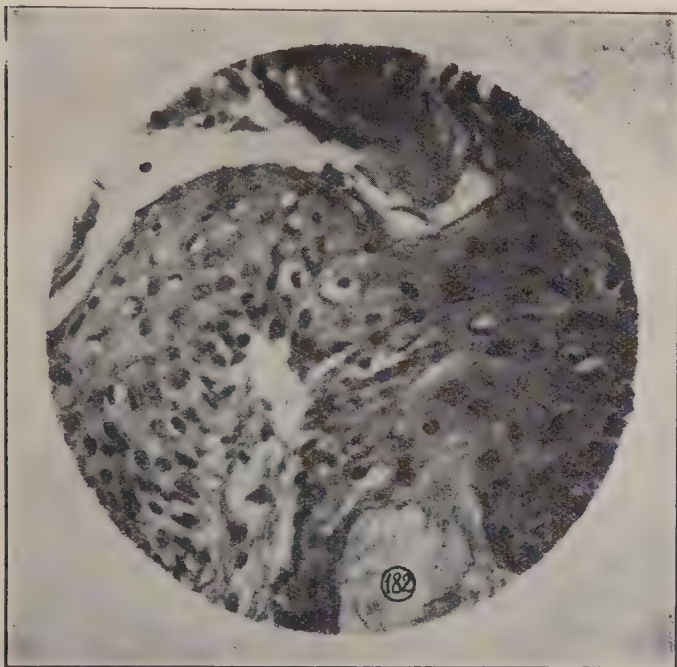


FIG. 85. — Un point de la figure précédente à un plus fort grossissement (210) avec des cellules en dyskératose. On voit l'épithélium s'infléchir pour former les parois du canal d'excrétion.

transformations subies par ces glandes après la ménopause. Martin et Léger signalent en effet leur atrophie à ce moment-là. Chez toutes les vieilles femmes que nous avons examinées, nous avons constaté que les glandes sébacées semblaient plus petites et que la lumière de leurs canaux d'excrétion était plus étroite. Nous croyons même, mais ceci n'est qu'une impression, qu'elles sont moins nombreuses. Enfin, nous y avons

rencontré des aspects spéciaux sur lesquels nous reviendrons dans un instant.

Il est hors de doute qu'il y a un véritable cycle dans le développement des glandes sébacées sans poil des petites lèvres.

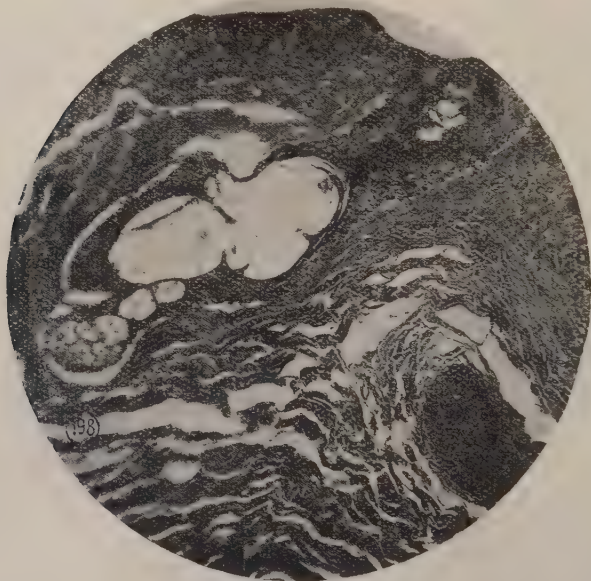


FIG. 86. — Glande sébacée de la petite lèvre. Femme de 58 ans. On voit le canal excréteur obturé par une substance polychromatophile amorphe dense, en arrière de laquelle une cavité kystique s'est formée, son contenu dilate le canal excréteur, en arrière d'elle la glande atrophiée. Les cellules en dyskératose sont bien visibles à ce grossissement (50).

et de la région vulvaire en général. Celles de la petite lèvre n'existent pas chez le fœtus. Martin et Léger n'ont jamais pu les y découvrir sur la face interne. D'après Lavatelli (¹), elles apparaissent sur la face externe vers l'âge de 3 ans et sur la

(¹) LAVATELLI. Sulle ghiandole delle piccole labbia. *Archiv. ital. di Anat. e di Embryologia*, t. XII, 1913-1914, p. 349-366.

face interne entre 8 et 9 ans. Elles sont complètement développées vers 16 ou 18 ans seulement.

Nous avons vu précédemment qu'elles s'hypertrophient pendant la grossesse, ce fait est déjà signalé par Robert (').



FIG. 87. — Abouchement aux téguments de la petite lèvre du canal excréteur d'une glande sébacée. Un point de la préparation précédente à un plus fort grossissement (210). On voit des cellules en dyskératose dont quelques-unes sont tombées dans la substance amorphe qui obture la lumière.

Or, chez les vieilles femmes, surtout chez celles qui ont eu des enfants, nous avons trouvé en abondance, dans les parois des canaux excréteurs surtout, des cellules du type dyskératosique. On voit très nettement ces cellules sur les micropho-

(') ROBERT. Mémoire sur l'inflammation des follicules muqueux de la vulve. *Archives générales de Médecine*, III^e série, t. XI, 1841, p. 393 à 406.

tographies que nous reproduisons (fig. 84 à 87). Elles ont absolument le même aspect qu'elles avaient dans les trajets des mêmes glandes au mamelon. Nous ne reviendrons donc pas sur leur description, non plus que sur le sens qu'il faut donner dans ce cas au qualificatif de dyskératosique que nous employons faute d'un autre terme et sans préjuger de la nature du processus qui préside à leur formation.

Fréquemment d'ailleurs, outre cette dyskératose normale, les glandes sébacées présentent d'autres modifications. Les canaux d'excrétion sont tout d'abord toujours remplis et comme obturés par une masse polychromatophile dans laquelle on remarque souvent des cellules dyskératosiques parfaitement reconnaissables (fig. 87). On retrouve donc dans la petite lèvre les mêmes aspects déjà signalés au mamelon. Enfin, il n'est pas rare de constater en arrière de cette masse obturante des figures kystiques. Nous n'avons malheureusement pas encore pu déterminer la nature de la masse, très certainement soluble dans l'alcool et le toluène, que renferment ces kystes microscopiques. Dans ces cas d'ailleurs, les cellules dyskératosiques normales sont particulièrement abondantes (fig. 86 et 87).

Il nous semble que l'étude de la structure normale de la petite lèvre est susceptible d'apporter quelques faits intéressants dans l'étude de la pathogénie de la maladie de Bowen. Elle nous montre la présence en ce point de glandes sébacées spéciales, analogues à celles du mamelon; ces glandes se retrouvent, en moins grand nombre d'ailleurs, sur la grande lèvre, le pénil, la fourchette, le capuchon clitoridien. Mais c'est sur la face interne de la petite lèvre qu'elles sont les plus nombreuses.

Or, c'est dans toutes les régions très riches en glandes sébacées de ce type que la maladie de Bowen des muqueuses se développe et elle y donne des métastases du type du cancer des dyskératoses qui reproduit, dans les parties centrales en dégénérescence de ses lobules, des aspects qui ressemblent à la sécrétion sébacée. Ces constatations jointes à celles analogues que l'on peut faire dans la maladie de Paget des mêmes régions et à la constatation des altérations des glandes séba-

cées observées dans les lésions des deux affections, nous semblent des preuves indéniables de ce que nous avançons : du point de départ sébacé, ce terme étant pris dans le sens le plus large, du néoplasme cutané spécial qu'est la maladie de Bowen.

Si ce n'est pas ce point de départ qui imprime aux lésions leur aspect particulier dû à la présence des cellules en dyskératose, il est possible que ce soit la présence de ces cellules spéciales que nous désignons comme dyskératosiques, en attendant de trouver un terme meilleur qui ne crée aucune confusion avec les cellules anormales observées dans les lésions des maladies de Bowen et de Paget.

On ne peut objecter à cette hypothèse les localisations cutanées de l'affection, car alors nous répondrions qu'il y a partout des glandes sébacées annexées ou non à des follicules pileux et qu'il n'y a aucune preuve que les premières soient différentes des secondes.

On n'a, en effet, jamais signalé de localisations sur de vraies muqueuses, donc sur des régions dépourvues de glandes sébacées.

En 1926, M. G. Barbier a rapporté (32) l'observation d'un malade porteur d'une lésion buccale qui, à l'examen histologique, se révélait comme épithéliomateuse et dyskératosique, mais non hyperkératosique. Il discute pour ce cas le diagnostic de maladie de Bowen qu'il rejette finalement en raison de l'absence des malformations si variées et si fréquentes des noyaux qui caractérise cette affection. Il accepte, pour son cas, l'étiquette d'érythroplasie.

Nous estimons que des faits analogues à celui de M. G. Barbier ne doivent pas être très rares. Mais, ainsi qu'il le fait, il faut leur refuser l'étiquette de maladie de Bowen. Nous avons vu précédemment (1^{re} partie, Chap. II) qu'on avait signalé la présence de cellules en dyskératose dans d'autres affections que les dyskératinisations épithéliomateuses, dans les épithéliomas en particulier. Il faut se rappeler la possibilité de cette présence accidentelle avant de porter le diagnostic de maladie de Bowen. Celui-ci ne peut être porté sur ce seul caractère, il faut que le désordre cellulaire et les altéra-

tions nucléaires viennent le confirmer. Les auteurs qui seraient tentés d'étendre le cadre de l'affection devront tenir compte de tous les caractères histologiques habituels des lésions.

Enfin, il est également à souhaiter que, lorsqu'une observation de localisations multiples est publiée, elle comporte l'examen histologique de toutes les lésions. Nous verrons, dans les chapitres suivants, que cliniquement l'épithélioma pagétoïde est impossible à diagnostiquer parfois d'avec la maladie de Bowen. Or il est certain que l'on peut voir les deux lésions sur le même malade. Un fait de cet ordre a été rapporté par M. Popoff (408) qui a vu, chez le même sujet, à côté de lésions typiques de maladie de Bowen, un épithélioma baso-cellulaire. Il serait intéressant de grouper les faits analogues ; ils viennent à l'appui de notre hypothèse de la nature cancéreuse d'emblée de la maladie de Bowen, le même processus pathologique revêtant seulement des aspects différents suivant ses localisations et par conséquent ses points de départ.

QUATRIÈME PARTIE

L'ÉPITHÉLIOMA PAGÉTOÏDE

CHAPITRE PREMIER

Historique.

C'est seulement depuis quelques années que le terme d'épithélioma pagétoïde est employé couramment dans les discussions des sociétés savantes et dans les publications scientifiques. Il a été créé probablement par Darier pour désigner une forme d'épithélioma cutané qui présente une « analogie clinique indéniable... avec les plaques de la maladie de Paget du mamelon : tache bien circonscrite, souvent orbiculaire, tenace, dans laquelle est évidente une lésion de l'épiderme et du corps papillaire, avec tendance à l'atrophie du derme, tache de surface rosée, squameuse ou partiellement croûteuse, très finement indurée au palper. » (367, p. 315). Ce néoplasme diffère de l'épithélioma plan cicatriciel par l'absence de « perles épithéliomateuses » et par l'absence d'ulcération creuse à marche serpentineuse, laissant derrière elle une cicatrice blanche et lisse. Il s'agit là d'une forme d'épithélioma très particulière, à la fois par son aspect clinique qui rappelle de près la maladie de Paget ou le lupus érythémateux, par sa structure histologique absolument spéciale et caractéristique et par son évolution (Darier, 30, p. 158).

Le terme d'épithélioma pagétoïde est né au hasard des discussions au cours des séances de la *Société française de Dermatologie*. Darier l'a utilisé ensuite dans les dernières éditions de son *Précis de Dermatologie* (1918 et 1923, 1928, p. 981) et dans le 1^{er} fascicule de l'Atlas du Cancer (121 bis), dans lequel il en donne la description suivante : « Une surface rosée nettement circonscrite par des contours arrondis, mouchetée de squamules et de croûtelles reposant sur un derme atrophique ; ses bords sont marqués par un fin ourlet filiforme ou un chapelet de menues perles ; son accroissement est très lent ;... l'histologie de cet épithéliome pagétoïde est caractéristique : il s'agit de bourgeons d'épithéliome *baso-cellulaire*, plus ou moins espacés, dérivant de bourgeons interpapillaires ou de l'orifice des follicules et des glandes ».

Les premières observations publiées correspondaient assez exactement à cette définition et cette forme nouvelle d'épithélioma semblait bien individualisée. Seule sa dénomination paraissait défectueuse et Darier était le premier à le reconnaître (511, p. 323 et 367, p. 315 par exemple). On pouvait, en effet, lui reprocher de créer une confusion avec la maladie de Paget vraie et d'autre part de rapprocher d'elle une forme d'épithélioma baso-cellulaire qui, par conséquent, en est très différente histologiquement. M. Milian reprochait même à cette appellation nouvelle de ne pas convenir à l'affection qu'elle désignait et il demandait sa suppression (367). Il concluait ainsi : « L'appellation d'épithéliome pagétoïde, née un peu au petit bonheur des discussions de la Société sans qu'elle ait réellement un père responsable, mérite de disparaître de la nomenclature, non seulement parce qu'elle est d'un hellénisme douteux, mais parce qu'elle ne répond pas à un épithélioma qui ait quelques caractères clinique ou histologique communs avec la maladie de Paget du mamelon. »

Mais, bientôt, d'autres inconvénients plus graves résultèrent de l'emploi de ce terme.

Mlle O. Eliascheff présenta en 1922 et en 1923, sous ce nom (161 et 162), un cas, que nous rapportons plus loin en détail, qui histologiquement était un épithéliome mixte, c'est-à-dire baso- et spino-cellulaire, dans lequel elle avait vu des alté-

rations cellulaires si voisines de celles qu'on rencontre dans les nævi cellulaires, dans les nævo-carcinomes et dans les maladies de Paget et de Bowen, qu'elle n'hésitait pas à les en rapprocher. Ainsi, outre ses analogies cliniques avec la maladie de Paget, l'épithélioma pagetoïde présenterait encore avec elle des analogies histologiques : les cellules dyskératosiques. Il faudrait, par conséquent, ranger les observations analogues à celle rapportée par elle dans une autre classe de dermatose. Elle concluait que l'épithélioma pagetoïde « partage avec les dyskératoses, non seulement l'aspect clinique, la longue durée, mais il offre aussi... histologiquement, au cours de son développement, quelque analogie avec le processus dyskératosique. » (162)

M. G. Barbier décrit ensuite en 1928 (29) un cas dans lequel, à un aspect clinique typique de maladie de Paget, correspondait un aspect histologique complexe d'épithéliome mixte rappelant, par la présence de nombreuses cellules monstrueuses et dyskératosiques, la structure de la maladie de Paget ou de la maladie de Bowen et il est ainsi amené à décrire un type histologique « bowenoïde » de l'épithélioma pagetoïde.

D'autre part, M. Ramel (412 ter) avait présenté, en 1926, sous l'étiquette clinique d'épithélioma pagetoïde un épithéliome spino-cellulaire.

Il devenait donc impossible de s'entendre sur cette question et les inconvénients signalés au début de l'emploi de cette appellation étaient considérablement aggravés.

Malheureusement, aucun terme n'était proposé pour remplacer cette expression regrettable. Darier avait bien accepté un instant (367, p. 315), à la suite des critiques de M. Milian, celui d'*épithélioma superficiel*, pourtant bien vague. Mais comme il était indispensable de désigner, pour les distinguer des autres formes du cancer de la peau, les formes cliniques auxquelles avait été accolé primitivement le terme de pagetoïde, et que d'autre part aucune des expressions proposées n'était satisfaisante, l'appellation si vivement critiquée d'épithélioma pagetoïde continua sa carrière.

Et c'est avec cette étiquette que furent publiés par MM. Vi-

gne (529), Babes (24) et par nous-même avec M. G. Massia (347 et 386) des cas d'épithéliomas baso-cellulaires correspondant à la définition primitive de Darier.

A l'étranger, le terme d'épithélioma pagétoïde commence d'ailleurs à être employé. Mais, il faut dire qu'en Angleterre cette forme de néoplasme avait fait l'objet de nombreux travaux. M. G. Little propose pour elle le terme d'*épithélioma érythématoïde bénin* en raison de ses ressemblances cliniques avec le lupus érythémateux. Aussi, le mot pagétoïde est très peu employé par les auteurs anglo-saxons, qui désignent généralement l'affection par les noms d'épithélioma superficiel bénin (MM. Adamson, 2, Wallace, Bowen, Fordyce, Little, 307 à 315) ou d'ulcus rodens superficiel.

Nous avons eu l'occasion de dire dans les chapitres précédents que souvent d'ailleurs maladie de Bowen et épithélioma pagétoïde étaient confondus, notamment par les auteurs italiens.

En somme l'étude de l'histoire de la question nous montre que depuis une quinzaine d'années une forme particulière du cancer primitif de la peau se trouvait isolée dans l'esprit des dermatologistes : cliniquement elle se rapprochait par son aspect des maladies de Paget et de Bowen, avec lesquelles parfois il était possible de la confondre. Les examens histologiques des premiers cas avaient montré qu'il s'agissait d'une forme particulière de l'épithélioma baso-cellulaire. Ainsi se trouvait isolée une affection qui cliniquement et histologiquement était bien caractérisée. Malheureusement un terme était né un peu au hasard pour la désigner, peut-être n'était-ce qu'un terme d'attente que l'usage a depuis consacré. Il a l'inconvénient de créer une confusion possible entre ce néoplasme et l'affection dont cliniquement il se rapproche le plus et dont il aurait fallu le séparer très nettement.

Ultérieurement, on a vu sous les mêmes aspects cliniques des formes histologiques différentes des premières : baso-cellulaires particulières différentes des premières formes observées, spino-cellulaires, mixtes et surtout des aspects rappelant ceux des dyskératoses avec lesquelles cliniquement l'affection pouvait se confondre.

Ainsi, plus on étudiait la question de l'épithélioma pagétoïde, plus elle s'obscurcissait. Plus les examens histologiques se multipliaient, plus se reculaient les frontières des lésions anatomiques correspondant aux mêmes aspects cliniques. Il semble donc nécessaire plus que jamais d'essayer de délimiter l'affection et de la classer dans les cadres nosologiques.

CHAPITRE II

Etude clinique.

L'aspect clinique de l'affection ne prête pas à discussion et les descriptions des auteurs sur ce point sont concordantes.

Dans son *Précis de Dermatologie* (123), Darier le décrit ainsi : « Il se présente sous l'aspect d'une surface rosée, nettement circonscrite par des contours arrondis, sa surface est mouchetée de squamules et de croûtelles, reposant sur un derme atrophique ; ses bords sont marqués par un fin ourlet filiforme ou un chapelet de menues perles. Son accroissement est très lent. On le rencontre plutôt chez des personnes âgées, de préférence à la figure et sur le dos ; mais dans de nombreux cas, il en existe des taches multiples, au nombre même de plusieurs dizaines, disséminées n'importe où. Non prévenu, on pourrait confondre cet épithéliome, qui n'a rien d'une tumeur, avec de la kératose sénile, du lupus érythémateux, du psoriasis, la maladie de Paget, ou surtout la maladie de Bowen. En raison de sa ressemblance avec le lupus érythémateux, Graham Little l'a appelé *épithélioma érythématoïde bénin*. C'est surtout avec la maladie de Bowen que dans ces dernières années et à l'étranger surtout on l'a souvent confondu. »

Mlle O. Eliascheff écrit que : « La lésion, à son début, se présente sous forme d'une tache rose-rouge très nettement circonscrite, bordée par un ourlet filiforme continu ou discontinu de 1 à 3 millimètres de hauteur, d'une teinte légèrement jaunâtre, brillante. Ce bourrelet est tellement constant dans cette forme d'épithélioma, qu'il est considéré par les auteurs américains et anglais comme pathognomonique. La tache, qui repose sur un derme atrophique, est parsemée de fines squames et de croûtelles. L'aspect normal de la peau disparaît au niveau de ces taches atrophiques, on voit par endroits de fines ramifications vasculaires et souvent de très bonne heure une pigmentation. La peau au pourtour de la lésion n'est ni épaissie, ni enflammée. Au palper on constate que la lésion est sous-tendue par une minime induration papyracée. Elle n'est pas douloureuse spontanément, à peine sensible au toucher, seulement tous les malades accusent déjà dès le début une sensation de prurit. Le processus s'étend avec une extrême lenteur à sa périphérie, c'est la forme la plus lente, la plus bénigne (s'il est permis d'appliquer ce mot à une tumeur maligne) des épithéliomes de la peau et qui reste le plus longtemps localement limitée. Après des années d'évolution la lésion grandit à peine. Par de légères irritations mécaniques, surtout le grattage, car cette lésion, comme nous l'avons déjà mentionné, devient très rapidement prurigineuse, la couche cornée est soulevée, la surface devient érosive, il se forme des croûtes très adhérentes qui plongent à plusieurs millimètres de profondeur dans le derme et ne peuvent être détachées qu'avec une certaine force, en laissant une surface ou finement granuleuse, saignante d'un rouge foncé, ou exulcéreuse. Ces croûtes se reproduisent incessamment. Mais toute la lésion est tellement superficielle qu'elle reste tout à fait mobile sur les plans profonds. » (162)

M. P. Vigne donne une description à peu près identique aux précédentes (529). Pour lui, l'affection se présente sous la forme d'une tache, d'une plaque rose, quelquefois rouge, à surface mate, circonscrite souvent d'une façon très nette par un bourrelet, un ourlet filiforme habituellement discontinu. Cet ourlet est de hauteur variable de 1 à 3 mm. (fig. 91). Cet

ourlet est constant et les auteurs américains le décrivent comme pathognomonique. Cette aire rose est formée d'une surface plissée, d'aspect un peu atrophique. La palpation légère entre deux doigts montre une très fine induration qui ne dépasse pas les limites de la plaque. La surface est souvent recouverte ou mouchetée de petites squames blanc-jaunâtre et de croûtelles. Ces squames ne sont pas adhérentes et ne présentent pas les caractères ponctués habituels aux squames qui recouvrent les placards du lupus érythémateux. Les croûtelles sont brun-noirâtre. M. P. Vigne a pourtant noté dans une de ses observations un aspect inhabituel : on pouvait voir une zone centrale pigmentée de teinte violacée. Nous reproduisons ci-dessous cette observation ⁽¹⁾ :

OBSERVATION XLIV (M. P. Vigne, 529). — M. M..., 70 ans, vient nous consulter en mars 1926, pour une lésion cutanée située sur l'épaule droite.

Cette lésion a débuté, il y a de nombreuses années, restant toujours aux dimensions d'une pièce de un franc, mais depuis deux ou trois ans, elle s'est agrandie lentement tout en se recouvrant de petites croûtes.

L'examen montre, en effet, sur la peau de la région postéro-supérieure de l'épaule droite, un placard de teinte générale rouge foncée, ronde, d'un diamètre de 5 centimètres. Les bords sont légèrement festonnés et par endroits nettement marqués par un fin bourrelet rose de 1 millimètre de hauteur. Une zone para-centrale du diamètre d'une pièce de 1 franc est nettement marquée par une teinte beaucoup plus foncée, violacée, presque noire. La plaque, dans son ensemble, est rouge et parsemée de petites squames et croûtelles noirâtres. La surface est un peu plissée (fig. 88). La base est assez souple au palper. La lésion n'est pas douloureuse, un peu sensible au toucher. Le malade se plaint d'un léger prurit à son niveau.

⁽¹⁾ Nous tenons à remercier M. P. Vigne qui a bien voulu mettre à notre disposition les clichés des figures 88 à 92 qui illustraient son mémoire.

Le reste du tégument est le siège de nombreuses petites formations, kystes sébacés très petits, molluscums pendulums, points rubis et 3 nævi non pigmentaires du volume d'un gros pois.

Par ailleurs, le malade est en excellente santé.

Examen histologique. — Une biopsie est pratiquée en bordure de la zone pigmentée centrale.



FIG. 88. — Epithélioma pagétoïde de l'épaule (grandeur naturelle).
Malade de l'observation XLIV.

A un faible grossissement, la coupe montre un épiderme aminci : par places il se réduit à deux assises de cellules. Il a perdu son aspect ondulé habituel et la basale est presque partout rectiligne. En trois points de cette basale partent des travées, des boyaux qui pénètrent le corps papillaire et le derme. Les cellules de ces boyaux sont fortement colorées par l'hématéine et présentent l'aspect des cellules basales. On rencontre quelques figures de division. Il n'y a pas de cellules du type épineux, ni de globes cornés. Au centre de ces boyaux, zones de désintégration. L'épithélium ne présente pas de cellules dyskératosiques (fig. 89 et 90).

Le derme et l'épiderme sont très peu infiltrés. Le tout réalise l'ensemble classique de l'épithéliome baso-cellulaire très superficiel, l'épithéliome pagétoïde.



FIG. 89. — Epithélioma pagétoïde (gross. 20). Malade de l'observation XLIV. On voit partir de la basale en trois points des boyaux de cellules fortement colorées par l'hématéine. Au centre de ces boyaux, zones de désintégration.

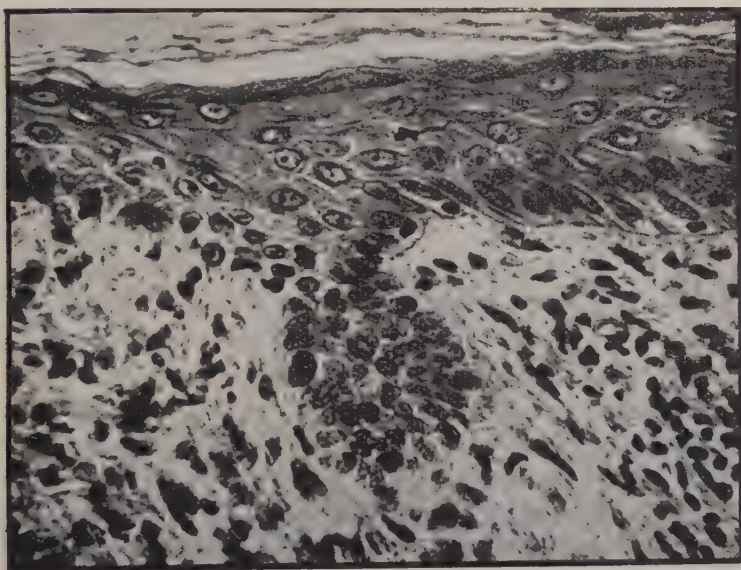


FIG. 90. — Même coupe que la précédente (zone encadrée). Point de départ d'un boyau épithéliomateux (Gross. 300).

Traitement. — Nous avons fait une application de radium en surface avec un appareil moulé en cire Columbia. 20 millicuries furent détruits en huit jours, à une distance de 1 cm. et demi. Les résultats ont été excellents. La disparition de la lésion a eu lieu sans ulcération. Deux mois après, il n'en restait qu'une plaque pigmentée.

Dans son mémoire, M. P. Vigne rapportait trois autres observations que nous reproduisons également et qui correspondaient très exactement au schéma classique de l'épithélioma pagétoïde tel que le décrit Darier.

OBSERVATION XLV (M. P. Vigne, 529). — M. P., 57 ans, vient consulter, en juillet 1927, pour une lésion du dos datant de 13 ans.

Au dire du malade, il fut brûlé au cours de l'application d'une ventouse et cette brûlure fut longue à guérir. Quelques mois après, sur l'emplacement même de cette brûlure, survint une lésion rouge et arrondie qui, en s'accroissant lentement, parvint peu à peu aux dimensions actuelles.

A l'examen, on note dans le dos, au niveau du 8^e espace intercostal gauche, un placard rouge très nettement limité par un fin bourrelet de 2 millimètres ; pas d'émiettement tout autour. On peut plisser entre deux doigts la surface de la plaque, on sent cependant une très légère infiltration. Des squames non adhérentes et de petites croûtes la recouvrent par places. Le malade n'éprouve, à son niveau, aucune sensation subjective ni prurit.

Examen histologique après biopsie. A un faible grossissement, on remarque que l'épithélium est aminci mais compte cependant d'assez nombreuses assises de cellules. Il disparaît en partie au centre de la coupe pour former l'ulcération de cet épithélium et gagnant la profondeur des boyaux qui se réunissent en masses arrondies fortement colorées avec zones centrales de dégénérescence. Pas de transformation spino-cellulaire.

Le stroma est ici plus infiltré, en particulier, au-dessous de l'ulcération ; les cellules que l'on rencontre sont des lymphocytes et des polynucléaires ; quelques plasmazellen. Cette infiltration est super-

ficielle et ne dépasse pas le corps papillaire. Le derme est assez peu infiltré, sauf autour des vaisseaux. Il existe une forte réaction conjonctive.

Traitement. — Electrocoagulation avec guérison parfaite, cicatrice très fine un peu pigmentée, pas de récurrence en février 1928.

OBSERVATION XLVI (*M. P. Vigne*, 529). — Mme R..., 44 ans, venue consulter en octobre 1927, pour une lésion de la paroi abdominale au-dessous de l'ombilic. Le début s'est fait, il y a quatre ans, par une petite plaque rouge sur laquelle de nombreuses pommades ont été essayées sans résultat.

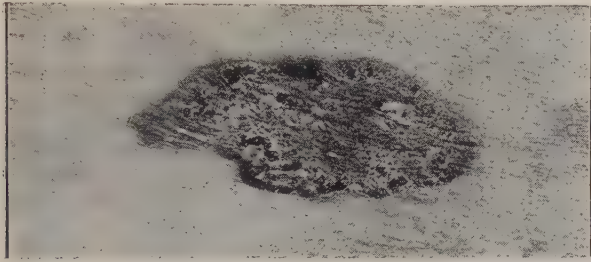


FIG. 91. — Epithélioma pagétoïde. Le bourrelet est ici particulièrement visible à la partie inférieure.

A l'examen, on constate une plaque ovale d'assez grandes dimensions, 8 cm sur 5, à surface plissée, lisse par places ou finement squameuse en d'autres points. La teinte varie entre le rose, le rouge et le jaune. Un très fin bourrelet la circonscrit mais pas sur toute la périphérie. La palpation ne montre aucun épaissement du derme.

L'aspect clinique est nettement celui d'un épithélioma pagétoïde : il n'est pas fait de biopsie.

OBSERVATION XLVII (*M. P. Vigne*, 529). — Mlle C..., 22 ans, entre dans notre service de l'hôpital de la Conception, pour de multiples petites tumeurs datant de deux ans.

Ces tumeurs couvrant les paupières, le front, les ailes du nez, sont disposées d'une façon symétrique. Les unes sont petites, transparentes, d'autres, plus importantes, présentent des ulcérations. Plusieurs prélèvements de ces tumeurs ont montré des lésions d'épithéliome baso-cellulaire. L'étude clinique et histologique de ce cas fera l'objet d'un travail ultérieur.



FIG. 92. — Biopsie de la malade de l'observation XLVII. A droite, l'épithélium normal ; à gauche, la tumeur avec son épithélium rectiligne. On remarque le gros boyau épithéliomateux dont la saillie forme cliniquement l'ourlet périphérique (Gross. 20).

Mais la malade présente, en outre, dans la région sacro-iliaque droite, un placard ovalaire de 4 centimètres sur 2 et d'une coloration rouge assez vif. Le tégument qui la recouvre est mince, atrophique, finement plissé, recouvert par places de toutes petites squames blanches non adhérentes et de croûtelles brunâtres. La base est de consistance souple. La plaque est bordée d'un ourlet très net. Le début remonte à deux ans et est à peu près contemporain des lésions de la face.

Examen histologique. — La biopsie a été faite en bordure de la lésion. L'épithélium normal fait place brusquement à un épiderme

aminci, à basale rectiligne, qui recouvre un gros boyau épithéliomateux et forme ce que cliniquement on observe sous la forme de l'ourlet périphérique. Plus à gauche, l'épiderme s'étale et de petits bourgeons épithéliaux viennent y prendre naissance (fig. 92).

Faible stroma-réaction dans le corps papillaire, nulle dans le derme.

Dans l'observation de Thibierge et Hufnagel (511), la lésion présentait un caractère particulier : elle résultait de la fusion de plusieurs taches. Ce mode de développement de la plaque n'a été signalé que par ces auteurs. Dans tous les autres cas, elle procédait d'un foyer unique lentement extensif.

OBSERVATION XLVIII (*Thibierge et Hufnagel*, 511). — *Epithélioma en nappe de la région sacrée simulant la maladie de Paget*. — C..., âgé de 63 ans, maçon, est atteint depuis 1908 d'une lésion de la région sacrée qui a débuté par des plaques rouges ayant fusionné rapidement entre elles et s'accompagnant de démangeaisons. En 1910, une petite ulcération est apparue sur le centre de la lésion. En 1915, l'ulcération s'est élargie, est devenue le siège d'une tuméfaction aplatie en forme de champignon. L'un de nous a eu à cette époque l'occasion de le soigner, a pratiqué un grattage et une cautérisation au thermo-cautère et a fait faire deux séances de rayons X. L'ulcération a guéri ; la large surface rouge sur laquelle elle reparait ne s'est pas modifiée.

Au mois de décembre 1920, une nouvelle ulcération est apparue au point occupé par la première.

Le malade entre à l'hôpital en mai 1921 dans l'état suivant :

Au niveau de la région lombo-sacrée, existe un large placard à contours arrondis, allongé transversalement, dont le bord supérieur est à 6 centimètres au-dessous des crêtes iliaques ; ce placard est plus étendu à gauche ; il mesure 20 centimètres dans le sens transversal et environ 10 centimètres dans le sens vertical. Les bords sont réguliers, finement dessinés, légèrement festonnés par places, le plus habituellement convexes : ils ne font aucune saillie dans la plus grande partie de leur étendue, mais par places ont un très léger relief.

La coloration du placard est d'un rouge assez intense, tirant sur le brun. On peut distinguer deux zones concentriques, l'externe, qui forme une bande variant de 1 à 3 centimètres de largeur, est rouge plus pâle, à peine pigmentée, et qui semble affaissée par rapport aux zones voisines ; l'interne est plus brune.

On voit vers la partie moyenne deux saillies aplaties, mesurant environ 4 centimètres de diamètre et 5 millimètres de hauteur, recouvertes de squames grasses et croûteuses faciles à détacher, au-dessous desquelles la surface est légèrement ulcérée et régulière.

L'examen histologique a porté sur la bordure du grand placard rouge et sur les limites de l'ulcération. Il a montré l'existence d'un épithélioma baso-cellulaire.

Les cas que nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de notre maître M. Nicolas, entraient généralement dans le cadre des descriptions précédentes. Ils présentaient tout de même quelques caractères particuliers que nous n'avons pas rencontrés dans les diverses publications que nous avons consultées. Nous n'avons pas toujours retrouvé l'induration signalée par les auteurs. Ainsi dans les deux observations suivantes.

OBSERVATION XLIX (*Personnelle*, 439). — M. B... Eugène, âgé de 56 ans, vient, le 29 novembre 1926, à la consultation externe de la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille, pour une lésion cutanée de la région pubienne.

Dans ses antécédents, on note qu'il est marié et qu'il a une enfant atteinte de scoliose, qui tousse habituellement. Le malade est lui aussi un vieux tousseur ; il est en effet atteint d'emphysème et de sclérose pulmonaire ; ses crachats ne contiennent pas de B. de K. Il nie la syphilis.

La lésion pour laquelle il vient consulter date de huit ans. Elle est située à la partie toute inférieure de l'abdomen. Au niveau de la région sus-pubienne, à 4 ou 5 centimètres à gauche de la ligne médiane.

Elle aurait débuté, aux dires du malade, il y a huit ans par un

petit bouton dont l'extension s'est faite progressivement et se poursuit encore d'une façon extrêmement lente.

Elle a les dimensions d'une amande. Elle est nettement ovalaire, à contours réguliers, non circonéc. Cette lésion est franchement épidermique, sans induration, ni empâtement sous-jacent. Elle est recouverte de croûtes assez adhérentes (fig. 93). Si on les enlève à la pince, elles laissent apercevoir en dessous d'elles de petites dépres-

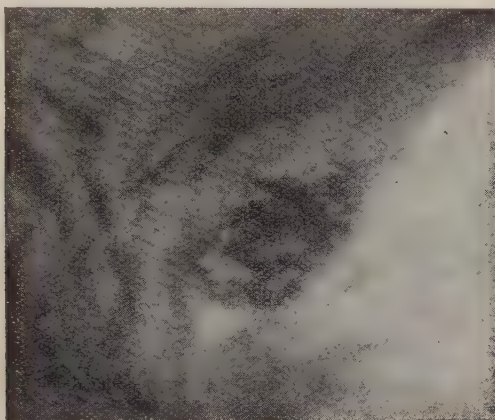


FIG. 93. — Aspect de la lésion du malade de l'observation XLIX.

L'aspect un peu plus flou de la peau saine résulte de la présence des poils pubiens qui n'avaient pas été rasés.

sions punctiformes, irrégulières, au niveau desquelles on ne voit sourdre qu'un peu de sang ou de sérosité sanglante. Une partie de la lésion, actuellement dépourvue de croûtes, a une allure un peu velvétique mais non papillomateuse, montrant de petites dépressions recouvertes d'un épiderme rosé et qui sont, probablement, le reliquat de lésions anciennes analogues à celles que nous venons de décrire.

Il n'existe aucune adénopathie.

En somme, cliniquement, bien que le diagnostic logique doive être par élimination et par l'analyse minutieuse des signes objectifs, celui de dyskératose préépithéliomateuse, il s'agit cependant d'une forme atypique de cette affection, différente de la maladie de

Bowen dont on recherche vainement ici l'hyperkératose habituelle, distincte également des manifestations pagétoïdes, en raison de la limitation très nette des lésions à l'épiderme et de l'absence de toute induration.

On fait une biopsie pour trancher le diagnostic.

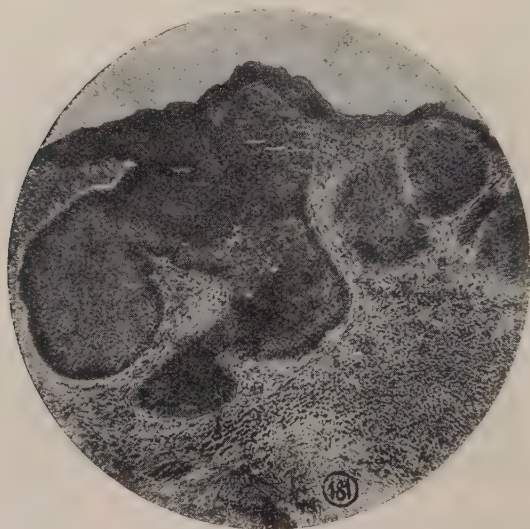


FIG. 94. — Biopsie du malade de l'observation XLIX. Aspect d'épithélioma baso-cellulaire. Remarquer les boyaux épithéliaux de type massif. Gross. 60.

Devant les résultats qu'elle donne, on fait traiter le malade par la radiothérapie (méthode du Dr J. Coste). Le 6 décembre, on fait une séance de 45 minutes, sans filtre (2 milli. 16 cm. d'étincelle, distance : 22 cm. Ampoule Standard Coolidge, dose 4500 R.).

L'étude histologique de la biopsie montre un épaissement de la couche de Malpighi sous forme de boyaux et de lobules plus ou moins denses formés de cellules à noyau volumineux, très serrées, à protoplasme très réduit avec une partie périphérique en palissade (fig. 94). On ne voit nulle part de ponts intercellulaires, même sous forme de vestiges. Ces éléments ont donc la structure des plus nettes de l'épithélioma baso-cellulaire. Signalons également des cellules

en karyokynèse et même quelquefois, assez rarement à la vérité, des cellules claires de dimensions normales qui peuvent mériter à la rigueur le nom de cellules en dyskératose. A la partie superficielle, on constate toujours la structure normale de l'épiderme avec les ponts intercellulaires, parfois l'épiderme est réduit à une très mince couche de cellules un peu aplaties mais toujours perceptibles.

Dans le derme, on constate un certain degré d'infiltration, non pas massive, mais souvent en foyers épars, en particulier autour des vaisseaux. Cette infiltration est composée, en majorité, de plasmocytes.

OBSERVATION L (*Personnelle*, 386). — Mme Vve D... Antonia, âgée de 50 ans, tisseuse, vient à l'hôpital pour une lésion cutanée de la cuisse droite. Elle entre le 5 avril 1929, à la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille, Salle Sainte-Marguerite.

On ne relève rien de particulier dans ses antécédents héréditaires ou collatéraux si ce n'est que sa mère est morte d'un cancer de l'estomac.

Mariée à 28 ans, elle n'a pas eu de grossesse. Son mari est mort tuberculeux il y a 6 ans à l'âge de 44 ans. A 38 ans, elle a été opérée pour une salpingite gauche.

Elle n'a la syphilis.

L'affection actuelle a débuté il y a plus de 15 ans. A ce moment-là la lésion ressemblait à une petite varice.

Il y a 6 ans, la lésion qui avait grossi et qui atteignait la surface d'une pièce de cinquante centimes change d'aspect. Elle se recouvre d'une couche squameuse que la malade compare d'elle-même à une tâche de bougie. Un médecin consulté la rassure en lui disant que ce n'était rien et lui donne une préparation à base de goudron qui ne provoque aucune modification sauf l'apparition de croûtes qui lorsqu'elles tombaient laissaient une surface saignotante. Ce traitement a été poursuivi par intermittence pendant trois ans, fréquemment au début (tous les deux ou trois jours), plus irrégulièrement ensuite (tous les quinze jours). Lorsqu'elle le cessait la lésion reprenait son premier aspect.

Il y a trois mois, son médecin consulté de nouveau lui fit faire des applications d'une solution de protargol. A ce moment-là la lésion devient prurigineuse.

Etat actuel. — La malade se présente avec sur la cuisse droite, au niveau du tiers moyen de la face externe, une lésion ovale de deux centimètres sur deux centimètres et demi (fig. 95).



FIG. 95. — Aspect de la lésion de la malade de l'observation L. On voit les taches blanches des squames et les points noirs des croutelles.

Elle est érythémateuse, d'une teinte rouge lie de vin, avec quelques tout petits points de couleur bleu noirâtre. Par place, l'aspect est squameux, en d'autres points il y a de petites croûtes surtout au niveau de la bordure. En somme, l'aspect du fond de la lésion est une surface lisse, brillante, cirée, recouverte d'une peau fine, pelure

d'oignon, de teinte rouge foncée. On y trouve par place, surtout à la périphérie, des croûtes hématiques correspondant à des petits points ulcérés, au centre la teinte est un peu plus claire et on constate sur ce fond rosé des petits points d'un bleu-noir gros comme des petites têtes d'épingle en fer et des petits points blancs qui ressemblent à des vésicules ou à des vésico-pustules et qui sont des vésicules histologiques, car, on voit en-dessous lorsqu'on les enlève, une petite dépression qui est un puits hématique. On enlève ainsi une substance blanche caséeuse. Un de ces points d'apparence vésicopustuleuse donne issue à une petite masse du volume d'une pointe d'épingle de consistance gélatineuse et de teinte blanc jaunâtre dont l'étalement ne donne à l'examen microscopique qu'un aspect de cellules épithéliales.

Une ligne ramifiée blanchâtre, de desquamation fine parcourt la lésion.

A la palpation : la sensation est celle d'une peau fine et lisse, celle que donne le doigt caressant une pelure d'oignon. Par place pourtant, elle est plus rude surtout à la périphérie où on a une sensation rapeuse provoquée par les croûtelles qui sont enchâssées dans les téguments et qui ne sont pas surélevées. Au centre également, le doigt a une impression d'infiltration diffuse.

Lorsqu'on palpe la périphérie au niveau de la séparation, entre la lésion et la peau saine, on a l'impression d'un bourrelet qui fait le départ entre les téguments normaux et pathologiques.

Lorsqu'on cherche à palper entre le pouce et l'index la plaque, elle se plisse comme les téguments voisins et ne semble pas reposer sur une induration profonde.

La vitro-pression légère montre que la lésion est uniformément rose sauf au centre et au pôle supérieur où la teinte est plus claire. La vitro-pression appuyée montre que deux bandes orientées suivant le petit diamètre et de chaque côté de lui, conservent toujours leur coloration alors que le reste des téguments malades prend une teinte blanche. De plus cette manœuvre montre au centre et à l'extrémité supérieure de la tache de petits points bleu-noir qui semblent superficiels et qui sont au nombre d'une quinzaine. Ils vont de la grosseur d'une tête d'épingle en fer à celle de la pointe d'une épingle. Ils siègent dans l'épiderme ou au niveau de la partie superficielle du derme.

Les points noirs lorsqu'on les ouvre avec une pointe fine donnent issue comme les points blancs à une substance gelatineuse. Il semble que le point noir soit une petite croûte résultant probablement, après grattage, d'une petite hémorragie.

La lésion est complètement glabre et on ne retrouve qu'au niveau de la bordure quelques poils. Le reste des téguments est absolu-

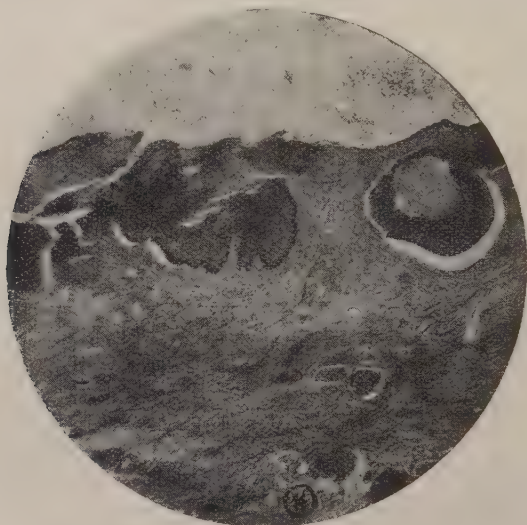


FIG. 96. — Biopsie de la malade de l'observation L. Boyaux cellulaires à type de grains. Remarquer à droite un de ces grains avec sa zone centrale de dégénérescence. Gross. 60.

ment normal. Il y a quelques varicosités sur les cuisses. Sur la cuisse droite elles sont toutes loin des lésions.

On ne trouve aucun ganglion dans les aînes.

Lorsqu'on gratte la lésion et qu'on enlève les croûtes il reste une dépression cupuliforme nettement creusée, elles ne recouvrent donc pas une simple érosion. Les dépressions saignent abondamment après ablation des croûtes.

L'examen général de la malade ne révèle rien de particulier.

Les réactions de Wassermann et de Hecht sont négatives.

On fait sous anesthésie locale l'ablation de la lésion qui est en totalité fixée dans différents liquides pour une étude anatomique complète.

Un des fragments fixés dans le liquide de Bouin a été coupé et examiné.

L'examen histologique montre que l'épiderme présente une très légère hyperkératose en certains points. En d'autres, la partie superficielle semble normale. Le corps muqueux de Malpighi est plus

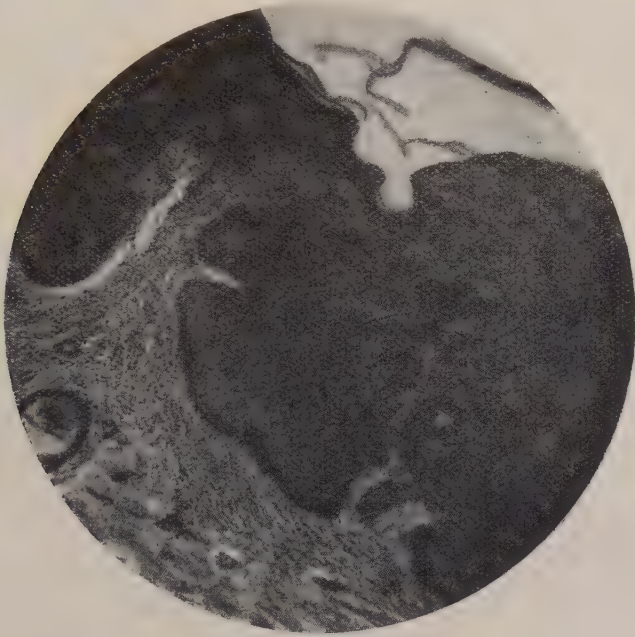


FIG. 97. — Biopsie de la malade de l'observation L. Un des grains à un plus fort grossissement (110).

ou moins irrégulier avec hyperacanthose en certains points et hypertrophie de la couche muqueuse qui, ailleurs, est aplatie et réduite à une couche minuscule dans les points où la tumeur sous-jacente a développé ses lobules. Partout la couche granuleuse est normale, elle est même bien marquée.

Au-dessus du corps muqueux, il existe un épithélioma baso-cellulaire. Il est interrompu par place, ne formant pas une nappe continue. En quelques points cet épithélioma a formé des boyaux plus ou moins contournés et séparés, mais le plus souvent il constitue des

sortes de globes volumineux (fig. 96) formés par une basale avec des cellules bien régulièrement rangées et au-dessus une agglomération massive de cellules à petits noyaux fortement colorés, à protoplasme peu visible, ces cellules sont extrêmement serrées comme dans les épithéliomas baso-cellulaires. Souvent, on voit les cellules dégénérées former un véritable kyste au centre de la masse où les élé-

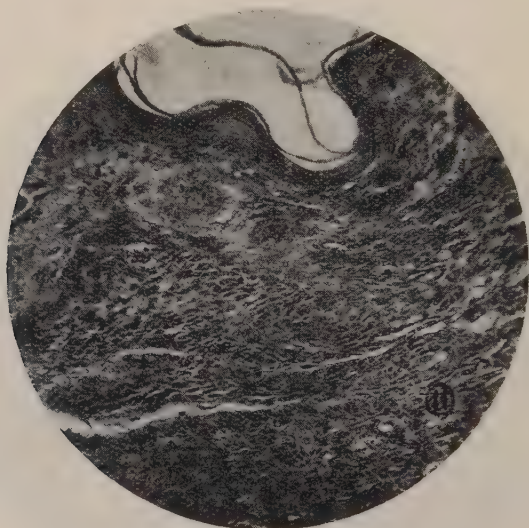


FIG. 98. — Un point de la figure 96 à un plus fort grossissement (110) pour montrer l'épiderme normal aplati.

ments sont complètement méconnaissables, en dégénérescence granuleuse, comme nécrosés ; on dirait qu'en ces points le globe tumoral a subi une dégénérescence nécrotique au centre (fig. 96). Il ne s'agit pas, bien entendu, de globes cornés. Dans quelques points, on peut voir la continuation des bourgeons interpapillaires avec des masses de cellules épithéliales de la tumeur (fig. 97 et 98).

En dehors de la tumeur existent des points inflammatoires plus ou moins denses où l'on constate à la fois des lymphocytes, quelques rares polynucléaires, beaucoup de cellules conjonctives et quelques rares éosinophiles.

Un point nous semble particulièrement intéressant à signaler, c'est le grand développement d'un réticulum conjonctif plus ou

moins irrégulier, formant en certains points une véritable mosaïque et qui dans les parties envahies par la tumeur, pourrait faire penser à des filaments d'union entre les cellules épithéliales. La présence de ce réticulum en dehors des masses épithéliomateuses nous fait penser qu'il s'agit plutôt d'un réticulum conjonctif.

En résumé, il s'agit d'un épithélioma baso-cellulaire des plus typique, mais présentant quelques particularités morphologiques : en particulier ces gros blocs plus ou moins kystiques. Cette forme a déjà été signalée par Dubreuil. En aucun point on ne constate de dégénérescence cellulaire du type cellule de Paget ou d'autres formes de dyskératose dont on aurait pu cliniquement supposer l'existence.

La lésion du malade de l'observation XLIX présentait encore un aspect particulier. Elle était par place velvétique, ce qui était dû très probablement à la présence de petites dépressions punctiformes résultant de l'enlèvement des croûtes adhérentes par le grattage ou le frottement des vêtements. En plus des télangiectasies signalées par les auteurs, on peut également, comme dans notre observation L, observer la présence de petits points d'un bleu noirâtre, gros comme de petites têtes d'épingle en fer et des petits points blancs qui ressemblent à des vésicules ou à des vésico-pustules et qui sont des vésicules histologiques, car on voit en dessous, lorsqu'on les enlève, une petite dépression qui est un puits hématique. On enlève ainsi une substance blanche caséeuse, formant une petite masse du volume d'une pointe d'épingle, de consistance gélatineuse et de teinte blanc jaunâtre, dont l'étalement ne donne à l'examen microscopique qu'un aspect de cellules épithéliales. Les points de couleur bleu noir lorsqu'on les ouvre donnent également issue à une substance gélatineuse. Il semble bien qu'ils correspondent à de petites croûtelles résultant, probablement après grattage, d'une petite hémorragie.

Presque en même temps que nous publions cette observation en collaboration avec MM. Nicolas et Massia (avril 1929), M. Babes (24) rapportait un cas à peu près analogue (mai).

dans lequel il relevait la présence de fines granulations jaunâtres ayant les dimensions d'un grain de millet, ou plus petites, voire, parfois, punctiformes. Ces granulations existaient sur les bords de la plaque et également sur le reste de son étendue, sauf en un point qui était d'apparence cicatricielle. Voici d'ailleurs l'observation de M. Babes.

OBSERVATION LI (M. Babes, 24). — L'observation se rapporte à la malade M. F., âgée de 48 ans, internée dans le service des maladies génito-urinaires pour un fibrome utérin et qui a été envoyée à nos consultations pour établir le diagnostic et le traitement de l'affection cutanée dont elle était atteinte en même temps.

La malade présente deux placards, dont un situé dans la région dorsale, apparu, suivant ses dires, depuis une vingtaine d'années, et un autre placard situé dans la région pubienne, apparu depuis une dizaine d'années.

Le placard dorsal, qui est le plus étendu, mesurant environ 14 cm. de longueur sur 10 cm. de largeur, de forme vaguement élliptique, présente un contour festonné parfaitement délimité, constitué par endroits par une fine bordure, à peine proéminente, d'aspect luisant et de coloration jaunâtre ; dans d'autres endroits, le contour est dessiné par de fines granulations de la même couleur, ayant la plupart, les dimensions d'un grain de millet ou plus petites, voire parfois, punctiformes. — La surface du placard est parsemée d'un grand nombre de granulations pareilles à celles des bords, sauf à sa partie antéro-externe, où il existe une zone d'apparence cicatricielle.

Le second placard, situé dans la région pubienne, de la dimension d'une pièce de deux francs, a une forme arrondie assez régulière ; il présente au centre un aspect cicatriciel et la périphérie est érodée et couverte de croûtes jaunes.

Examen histologique : La couche cornée est un peu épaissie ; la couche malpighienne est constituée, pour une bonne part de la préparation, par sept ou huit couches de cellules. La modification la plus importante s'observe au niveau de la limite inférieure de l'épiderme ; on y voit de distance en distance, sans aucune régularité, des proliférations de la couche basale qui forment des bourgeons

occupant la couche papillaire du derme et constituées de cellules semblables entre elles et qui ont une grande ressemblance avec les cellules de la couche basale. Ces bourgeons ont des dimensions très variables ; en général, ils sont petits, constitués par un nombre restreint de cellules ; d'autres, plus développés, présentent une lobulation plus ou moins accentuée, mais ne dépassent pas en profondeur la partie moyenne du derme. Les cellules qui les constituent sont tassées entre elles et arrivent à former, en certains endroits, des tourbillons ; les noyaux de ces cellules sont pâles et vésiculeux. La couche basale est bien conservée, dessinant une couche en palissade qui existe au niveau de tous les bourgeons.

Les bourgeons sont entourés par une importante infiltration de cellules lymphoïdes.

L'étude des petits bourgeons est des plus intéressantes ; on y constate une tendance des cellules à se développer vers la surface en causant ainsi un certain refoulement et aplatissement des cellules de la couche malpighienne à ce niveau.

Dans un autre de nos cas, nous avons encore relevé un caractère inhabituel : l'aspect croûteux. Dans ce cas, la lésion était recouverte de croûtes épaisses, ostréacées, qui tombaient de temps en temps.

OBSERVATION LII (*Personnelle*, 439). — Mme L..., 65 ans, est vue, le 11 juillet 1928, à la consultation externe de la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille, pour une lésion cutanée siégeant sur l'abdomen.

L'affection actuelle a débuté il y a quinze ans par une petite tache brunâtre sur le côté gauche de l'abdomen. Sa surface était rugueuse et se recouvrait d'une croûte. Depuis cette époque, elle a augmenté progressivement pour atteindre les dimensions actuelles qui sont à peu près celles d'une pièce de deux francs.

Les bords de cette lésion sont squamo-croûteux son centre est recouvert par des croûtes épaisses ostréacées, qui tombent de temps en temps. La lésion est exclusivement cutanée, sans aucune adhérence aux parties profondes. Il n'y a aucune réaction ganglionnaire perceptible ni au pli de l'aîne, ni à l'aisselle.

Cette lésion est ordinairement indolore. Lorsque la croûte tombe, la malade accuse une sensation passagère de brûlure légère.

On pense à la possibilité d'une maladie de Bowen et on fait immédiatement une ablation totale. La pièce opératoire est conservée pour l'examen microscopique.

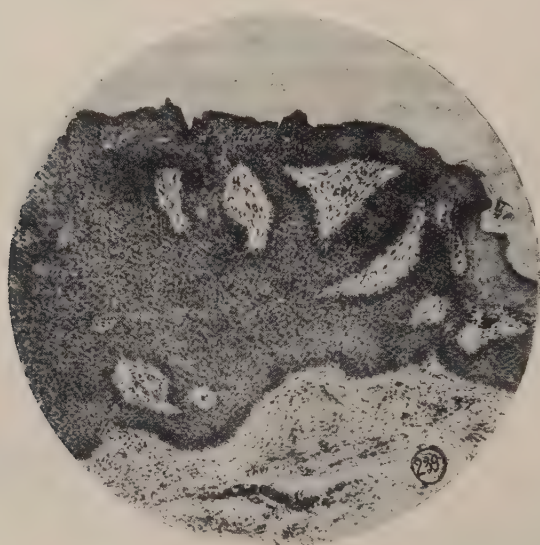


FIG. 99. — Biopsie de la malade de l'observation LII. Aspect de basocellulaire à type tubulé. Gross. 60.

La malade est revue le 18 juillet, la cicatrisation se poursuit normalement, dans des conditions excellentes.

L'étude histologique de la biopsie montre que l'épiderme est normal dans certains points, alors qu'au contraire dans d'autres les bourgeons inter-papillaires se transforment en une hyperplasie quelques fois minime, d'autres fois considérable et formant de gros bourgeons, ailleurs s'étendant en dessous de l'épiderme sous forme de boyaux pleins, minces, plus ou moins anastomosés (fig. 99). Cette hyperplasie a partout la même structure : ce sont des masses serrées de petites cellules à noyau volumineux et à protoplasme réduit, sans ponts intercellulaires, leur partie périphérique est plus ou moins en palissade formant une couche génératrice. C'est là, la

structure évidente d'un épithélioma baso-cellulaire. La topographie des lésions est d'ailleurs celle de ce genre d'épithélioma. L'épiderme normal, en certains points est aplati, en d'autres a ses couches à peu près normales. Signalons cependant dans cet épiderme quelques cellules claires qui pourraient faire penser à des cellules en dyskératose. Mais elles ne siègent pas toujours au niveau de la prolifération épithéliale. Elles sont d'ailleurs rares et peu démonstratives.

Il existe au niveau du derme une infiltration cellulaire assez irrégulière, bien marquée en certains points, presque nulle en d'autres. Cette inflammation est de formule mixte. Les plasmocytes dominent. Il y a quelques cellules mononucléées et des cellules conjonctives en assez grand nombre. Signalons, de plus, un nombre élevé d'éosinophiles dans cette infiltration.

Les autres observations que nous avons recueillies répondaient aux descriptions cliniques de Darier. Quelques-unes présentaient seulement une particularité anatomique sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir au chapitre suivant : la présence de cellules en dyskératose.

OBSERVATION LIII (*Personnelle*, 439). — M. F... Victor, 63 ans, vient le 23 avril 1925, à la consultation externe de la Clinique Dermatologique de l'Antiquaille, pour deux lésions érythémato-squameuses siégeant sur le dos et sur l'épigastre.

On ne relève rien de particulier dans son observation clinique. Les lésions évoluent très lentement depuis de nombreuses années. Actuellement, celle de la région épigastrique atteint les dimensions d'une pièce de 5 francs, celle du dos est plus petite, elle est de l'étendue d'une pièce de 1 franc à peu près. Elles se présentent comme des taches érythémateuses, bien circonscrites, à bord régulier, à contour arrondi. Leur surface est squameuse et croûteuse par place. Les bords sont marqués par un bourrelet.

L'examen général est entièrement négatif.

En présence de ces lésions, on porte le diagnostic d'épithélioma pagétoïde. On fait une biopsie et on fait traiter le malade par la radiothérapie suivant la méthode de M. J. Coste.

Le 23 avril, on fait deux applications : la première à la base du sternum, la deuxième au niveau de l'omoplate gauche (Pas de filtre, 2 milli., 16 cm. d'étincelle, 45 minutes, ampoule Coolidge Standard. Distance : 22 cm.). Le malade est revu le 28 mai : la cicatrisation est complète. On le revoit de nouveau le 6 juin, la cicatrice est parfaite.

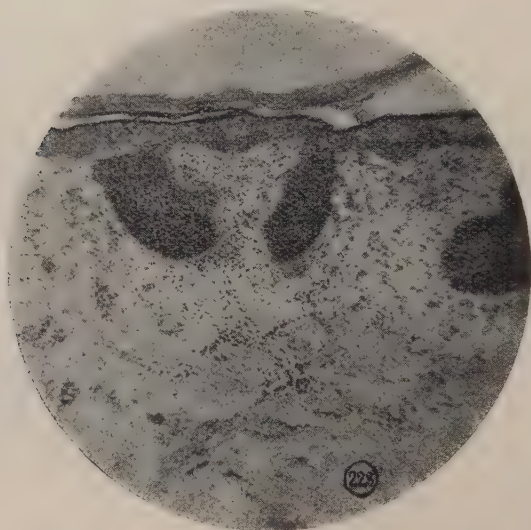


FIG. 100. — Biopsie du malade de l'observation LIII. Forme de début de l'épithélioma baso-cellulaire. Boyaux épithéliaux naissant de la basale. Remarquer, au niveau du bourgeon central, la limitation très nette par une couche de cellules basales allongées en palissade. Gross. 60.

L'étude histologique de la biopsie montre que, par place, l'épiderme est normal, alors qu'en d'autres points on observe au niveau de sa limite inférieure, de distance en distance, sans aucune régularité, des proliférations résultant de l'hyperplasie des bourgeons interpapillaires (fig. 100). Elles occupent la couche papillaire du derme et sont constituées par des masses serrées de petites cellules à noyau volumineux et à protoplasme réduit qui ont une grande ressemblance avec les cellules de la couche basale. Cette hyper-

plasie est parfois minime, d'autres fois, au contraire, considérable. Parfois les bourgeons présentent une lobulation plus ou moins accentuée. Leur partie périphérique est plus ou moins en palissade formant une couche génératrice bien dessinée qui existe au niveau de tous les bourgeons. On ne constate pas de filaments d'union entre les cellules. C'est là la structure évidente d'un épithélioma basocellulaire (fig. 100).

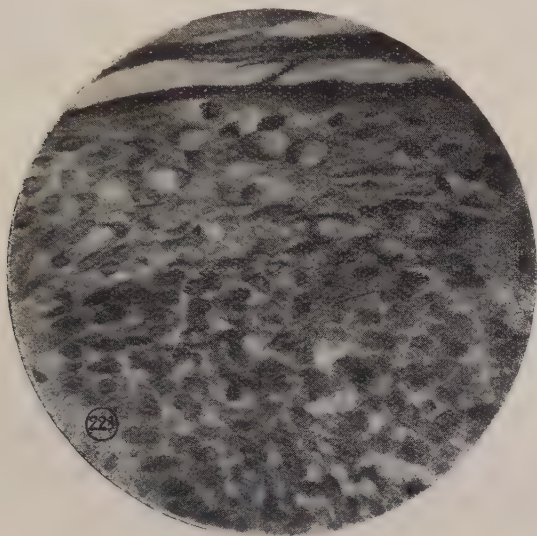


FIG. 101. — Un point de la préparation précédente à un plus fort grossissement (210) pour montrer les cellules en dyskératose.

Les coupes successives sont particulièrement intéressantes parce qu'elles présentent parfois les tous premiers stades de la néoplasie. On voit parfois en pleine zone malpighienne, ou bien au niveau d'un cône interpapillaire, une plage cellulaire qui se distingue par sa nuance plus foncée et qui est formée par des cellules ayant perdu leurs filaments d'union. Leur protoplasme est très réduit. Les noyaux paraissent rapprochés les uns des autres, ce qui donne la différence de teinte avec les zones voisines. Ces plages sont limitées en bas par une couche basale de cellules en palissades, très rapprochées, également et fortement colorées. C'est là l'aspect de la prolifération intra-épithéliale de Jadassohn.

En d'autres points, lorsque la multiplication cellulaire est plus intense, la masse épithéliale de nouvelle formation fait hernie vers la profondeur et constitue les bourgeons épithéliomateux.

On trouve également sur ces coupes une autre particularité très intéressante. C'est la présence de cellules en dyskératose abondantes. On les rencontre aux points où l'épiderme s'épaissit et en face des bourgeons épithéliomateux, mais pas toujours. Elles sont gonflées, distendues dans une cavité claire. Leur protoplasme est très clair, leur noyau est déformé : il est irrégulier, se colore irrégulièrement, il est parfois refoulé et excentrique (fig. 101).

Dans le derme, on constate une infiltration à peine marquée. Au-dessous des lésions, elle est très minime lorsque celles-ci sont au stade de début.

OBSERVATION LIV (*Personnelle*, 439, en partie). — Mme R... Louise, 62 ans, vient consulter le 7 juillet 1930, à la Clinique Dermatologique, pour une lésion ulcéro-croûteuse de la lèvre supérieure.

A. H. — Père mort accidentellement à 47 ans. Mère morte à 82 ans, asthmatique.

A. C. — Trois sœurs et un frère. Un frère mort d'albuminurie à 30 ans, une sœur morte à 18 ans d'anémie et de paralysie (?)

A. P. — Bonne santé habituelle. Varicelle, rougeole et grippe dans l'enfance.

Il y a deux ans a eu un ulcère de la cornée gauche.

Mariée à 21 ans, son mari est mort à 44 ans albuminurique. Deux grossesses terminées par la naissance à terme d'enfants vivants et bien portants.

Histoire de l'affection actuelle :

Début, il y a 16 ans, par un petit bouton rouge qui ne s'étendait pas. Il était gros comme une tête d'épingle en verre et était surmonté d'une petite croûte brunâtre.

Pendant une dizaine de mois, il n'y avait pas eu de croûte, et la lésion consistait seulement en un petit bouton rouge.

Il y a un an, ce bouton s'étendit lentement pour atteindre les dimensions actuelles.

Etat actuel. Sur la lèvre supérieure, à sa partie médiane, on constate l'existence d'une lésion érythémato-squameuse, de l'éten-

due d'une pièce de un franc, semi-circulaire, à convexité tournée vers le haut. Cette lésion siège presque uniquement sur la peau, elle empiète, à peine d'un demi-millimètre sur la muqueuse, et ceci seulement, sur trois ou quatre millimètres.

Cette lésion est rouge. Ses bords sont très nets. Il n'y a aucune infiltration sous-jacente. Sa surface est recouverte de squames jaunâtres qui ne sont pas très adhérentes. Il y a en un ou deux points,



FIG. 102. — Biopsie de la malade de l'observation LIV. Epithélioma baso-cellulaire au début. Forme en boyaux. Gross. 60.

de petites croûtes brunâtres. Au niveau de la partie muqueuse, il y a une véritable ulcération, grosse comme une tête d'épingle en verre, qui est plutôt une exulcération.

A la vitro pression, on ne trouve aucun nodule, mais seulement des taches jaunes claires aux points squameux.

Il n'y a pas de ganglion nulle part.

L'examen général est négatif : il n'y a rien à signaler aux divers appareils.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

On porte le diagnostic d'épithélioma pagétoïde, on fait une biopsie et on fait traiter la malade par la radiothérapie suivant la méthode de M. J. Coste. Le 8 juillet, on fait une irradiation (un secteur au-dessus de la lèvre supérieure, pas de filtre, 16 cm. d'étincelle, 48 minutes, 2 milli., ampoule Coolidge Standard, distance 22 cm.).

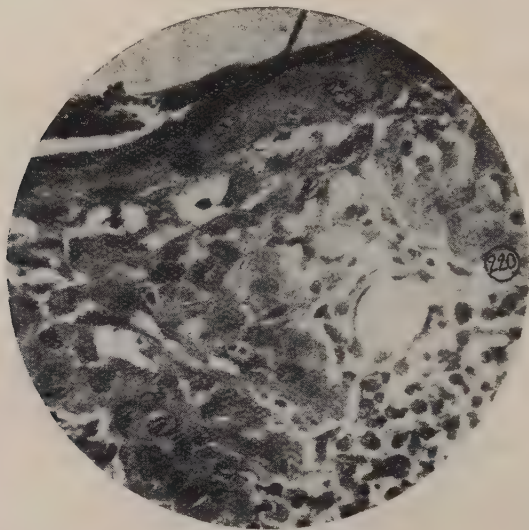


FIG. 103. — Un point de la figure précédente à un plus fort grossissement (210) pour montrer les cellules en dyskératose.

La malade est revue le 5 août, réaction habituelle sauf à la partie inférieure de la lésion qui a été légèrement traumatisée et qui présente une apparence de radiodermite.

Le 27 août, la cicatrisation est parfaite.

L'examen histologique des coupes de la biopsie montre que l'épiderme présente une très légère hyperkératose en certains points. En d'autres, au contraire, la couche superficielle paraît normale. Le corps muqueux de Malpighi est plus ou moins irrégulier. En certains points, il y a de l'hyperacanthose et une hypertrophie de la couche muqueuse.

On constate l'existence d'un épithélioma baso-cellulaire ne formant pas une nappe continue. Par place, il forme des boyaux plus ou moins lobulés (fig. 102) formés de cellules à petits noyaux, fortement colorés, à protoplasme réduit. Elles sont extrêmement serrées. Il n'existe pas de filaments d'union entre elles.

En certains points, on trouve de petites exulcérations recouvertes d'une croûte.

Les lésions d'épithélioma sont relativement discrètes et presque toujours disposées en boyaux s'enfonçant directement dans la profondeur. On constate l'existence de nombreuses mitoses qui ne laissent aucun doute sur la réalité de cet épithélioma, de même que l'absence de cellules du type dyskératosique.

Sur toute l'étendue de la préparation, on retrouve toujours au moins une mince couche d'épiderme normal à cellules malpighiennes. Il faut noter également qu'en certains points de cet épiderme, on trouve des cellules claires ayant le type de cellules en dyskératose, mais plus ou moins monstrueuses (fig. 103). Elles ne sont jamais assez volumineuses, ni assez nombreuses pour faire penser à l'existence d'une maladie de Paget.

Il existe une infiltration sous-épidermique excessivement abondante, avec prédominance de plasmocytes. On trouve même quelques polynucléaires au niveau des micro-ulcérations.

OBSERVATION LV (*Personnelle*. 439). — M. X..., 45 ans, malade de clientèle privée, est vu, en mars 1925, par M. Nicolas, qui fait le diagnostic d'épithélioma pagétoïde. Une biopsie est examinée par M. Massia qui confirme ce diagnostic.

Le sujet portait déjà depuis longtemps sur l'abdomen deux lésions érythémato-croûteuses à contours réguliers, bien limitées, de teinte rosée, non ulcérées qui ont d'abord fait penser à la syphilis. Une biopsie lève les derniers doutes.

L'examen histologique de la biopsie montre un épiderme normal en certains points alors qu'il est épaissi en d'autres. En ces points, il envoie des prolongements du type des épithéliomas baso-cellulaires des plus nets. Ces prolongements s'anastomosent pour former des figures d'épithélioma baso-cellulaire typique (fig. 104). Ces lobules irréguliers sont composés de petites cellules extrêmement ser-



FIG. 104. — Biopsie du malade de l'observat. LV. Epithélioma basocellulaire du type massif. Gross. 60.

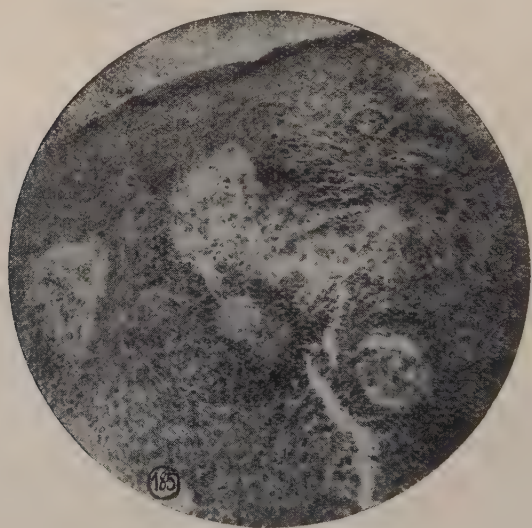


FIG. 105. — Un point de la préparation précédente à un plus fort grossissement (110) pour montrer l'aspect des cellules formant les boyaux épithéliaux.

rées à protoplasme réduit, à noyau fortement coloré, sans filaments d'union. La partie superficielle en est légèrement hyperkératosique. On y trouve constamment une mince couche d'épithélium malpighien normal, présentant toujours sa granuleuse (fig. 105).

Il existe une infiltration sous-cutanée visible en quelques points et le plus souvent extrêmement minime. Dans l'ensemble, d'ailleurs, les lésions sont extrêmement minces et très peu marquées.

OBSERVATION LVI (*Personnelle*. 439). — Mme J..., née C..., 81 ans, malade de clientèle privée est vue par M. Massia pour une lésion de la joue gauche le 22 janvier 1930.

On ne relève rien de particulier dans ses antécédents.

L'affection actuelle a débuté il y a sept ou huit mois par trois ou quatre petites lésions minuscules, situées au niveau de la région temporale gauche. Peu à peu, ces lésions deviennent confluentes et forment en s'étendant une nappe rosée, légèrement squameuse, avec, par places, de petites ulcérations. L'extension s'est accompagnée de démangeaisons assez vives.

Etat actuel : On constate l'existence sur la région temporo-maxillaire gauche d'un placard rouge un peu plus grand qu'une pièce de 5 francs, un peu irrégulier, à contour légèrement géographique (fig. 106). Son bord s'arrête assez nettement à la peau saine sans toutefois former de bourrelet. A la partie supéro-postérieure, cette bordure semble présenter quelques élevures transparentes semblables aux lésions perlées.

Sa surface est rouge, mais à la loupe on voit de petits points arrondis dont l'épiderme est tombé. Il existe également des points rouges parsemés de tractus et de travées blanchâtres. Enfin, on constate des petits points blanchâtres insérés dans un épiderme rouge, semblant de petits grains de semoule.

Les démangeaisons sont toujours vives.

La malade est traitée par la radiothérapie suivant la méthode de M. J. Coste. Le 22 janvier : une séance (pas de filtre, 2 milli., 15 cm. d'étincelle, 45 minutes, ampoule Coolidge Standard, distance, 22 cm.). Le 25 février, la réaction est normale, l'épidermisation est presque complète. La malade est revue le 3 avril : elle a une très belle cicatrice souple.

L'examen histologique de la biopsie montre l'existence d'un épithélioma baso-cellulaire. On observe, par place, au-dessous d'un épiderme, par ailleurs normal, au niveau de la couche basale, des proliférations de celle-ci qui forment des bourgeons occupant la

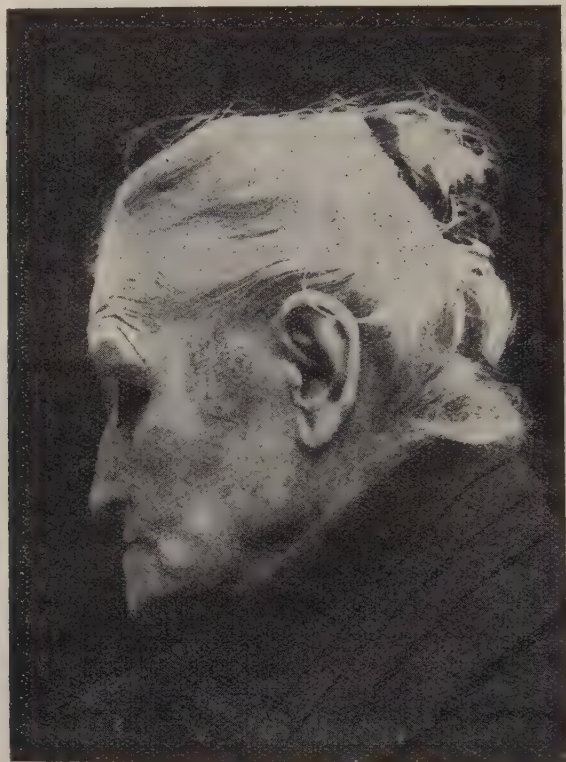


FIG. 106. — Aspect clinique de la lésion de la malade de l'observation LVI.

couche papillaire du derme. Ils sont constitués par des cellules semblables entre elles et qui ont une grande ressemblance avec les cellules de la couche basale. En général, ces bourgeons sont petits, quand ils sont plus développés, ils sont généralement lobulés. Les cellules qui les forment sont serrées, leur protoplasme est réduit, leur noyau est fortement coloré. La couche basale est bien conser-

vée, dessinant une couche en palissade qui existe au niveau de tous les bourgeons.

Il existe dans le derme une importante infiltration de cellules lymphoïdes entourant les bourgeons.

En somme, les observations publiées depuis la première description clinique de l'affection donnée par Darier lui ajoutent peu de chose : la possibilité du développement en foyers multiples (Thibierge et Hufnagel) (¹), l'existence parfois d'une zone centrale pigmentée (M. P. Vigne), l'aspect qui peut par place être velvétique, la présence de petits points jaunâtres (M. Babes), blanchâtres ou bleuâtres, l'absence possible d'induration, l'aspect croûteux.

C'est généralement entre 40 et 60 ans qu'on observe le plus habituellement l'affection. Mais elle peut survenir chez des malades plus jeunes : on l'a observée chez des jeunes filles de 23 ans (M. Babes) et même de 22 ans (M. Vigne). On l'a vu également chez des sujets très âgés (77 ans, Mlle Eliascheff).

Les auteurs depuis Darier répètent avec lui que la localisation la plus fréquente est la face. De l'examen des observations publiées il nous semble qu'au fur et à mesure qu'on connaît mieux l'affection, les localisations ailleurs qu'à la face se multiplient. On l'a signalée sur le cou, la clavicule (MM. Ed-dowes, 156, Ketron, 261, Mount, 376), l'épaule (M. Vigne, 529), le dos (Darier, MM. Ketron, Babes, 24, Vigne, et nous-même), la poitrine (MM. Gray, 200, Mount, Martinotti, 336, et nous-même), le sein (M. Babes, 24), l'abdomen (Mlle Eliascheff, 161, MM. Vigne, Gray, Pautrier et Archambault, 403 et nous-même, 3 cas), le pubis (M. Babes, et nous-même), la région sacrée (Thibierge et Hufnagel), la fesse (M. Mount),

(¹) Il est possible que dans le second cas publié par M. Babes (24), la lésion ait également débuté par plusieurs foyers. Il s'agissait d'une étudiante en médecine de 23 ans qui présentait dans le quadrant inféro externe du sein gauche une tache rougeâtre. L'A. dit seulement qu'elle avait « remarqué depuis six mois l'apparition de quelques petites taches qui se sont développées très lentement. »

l'anūs et la fesse (M. Barbier, 29), la cuisse (MM. Nicolas, Massia et Rousset, 386), le bras et l'avant-bras (MM. Whitfield, Ketron, Mount).

Diagnostic

Etant donné ce que nous venons de dire de l'aspect clinique de l'épithélioma pagétoïde, on comprend qu'il puisse emprunter l'apparence des dermatoses squameuses, papulo-squameuses, croûteuses, atrophiques.

Le diagnostic différentiel procèdera donc par étapes successives. Il faudra d'abord éliminer les affections non néoplasiques. Pour certaines, ce sera chose facile. Le *psoriasis* est formé d'éléments typiques dont les caractères sont bien connus. On recherchera le signe de la tache de bougie, la squame de Dunkan-Bulkley, le piqueté hémorragique de Devergie. Ce diagnostic ne peut être discuté, bien entendu, que dans les cas où il n'existe que quelques lésions hors des points de résistance de l'affection. La *syphilis tertiaire tuberculeuse* ou *papulo-croûteuse*, en dehors des cas où il coexiste d'autres symptômes spécifiques non douteux, pourrait être retenue dans les cas avancés d'épithélioma pagétoïde, mais elle sera éliminée par l'absence d'infiltration profonde, de lésions cicatricielles, d'ulcérations nécrotiques, de perte de substance couverte de détritūs gommeux et baignée de pus. L'*eczéma* a un caractère plus inflammatoire, une évolution plus rapide. On constate l'existence de vésicules, de puits épidermiques, un suintement séreux, un émiettement des bords. Tous ces caractères s'opposent à ceux de l'épithélioma pagétoïde qui persiste indéfiniment, qui ne présente pas de véritables vésiculations, qui est sec, qui a un contour net et une collerette épidermique, qui forme une bordure. La *kératose sénile* a une couleur brun sale, une squame croûte plus importante, plus épaisse et très

adhérente, la lésion n'a pas de bourrelet et s'atténue au contraire vers les bords. Les taches en sont souvent multiples. Le *lupus érythémateux* est de tous les diagnostics ci-dessus le plus délicat : il est à marche extensive, très lente souvent, mais il présente une hyperkératose très adhérente, d'un blanc sale ou plâtreux, une grande sensibilité des taches qui sont douloureuses ou tout au moins très prurigineuses, les squames enlevées avec difficulté ont des caractères très particuliers : elles montrent sur leur face profonde des saillies et des prolongements hérissés (langue de chat), il existe toujours enfin autour des lésions un liseré érythémateux.

La seconde étape du diagnostic consistera à éliminer les autres affections néoplasiques. Ce sera facile pour les autres formes cliniques d'épithélioma baso-cellulaire. L'*épithélioma plan cicatriciel* présente une cicatrisation spontanée, blanchâtre et lisse, au centre, et un ourlet de petites élevures en chapelet (perles épithéliomateuses) avec des ulcérations actives creuses à marche serpentineuse. L'*ulcus rodens* et l'*épithélioma térébrant* ne sauraient se confondre avec l'épithéliome pagétoïde. Le diagnostic est beaucoup plus difficile avec les dyskératoses dites préépithéliomateuses et qu'il serait plus exact et plus correct à notre avis de désigner sous le nom de *dyskératinisations épithéliomateuses*. Ces affections constituent pratiquement le seul véritable diagnostic différentiel. La *maladie de Paget* se développe dans l'immense majorité des cas sur le mamelon et l'auréole du sein des femmes. C'est exceptionnellement qu'on en a décrit des cas extra-mammaires. Certains sont, d'ailleurs, à notre avis, des maladies de Bowen. Si l'épithélioma pagétoïde ressemble à un haut degré à la maladie de Paget, celle-ci est tout de même plus érosive. La *maladie de Bowen* constitue le diagnostic le plus difficile. Il serait même impossible pour Mlle Eliascheff. Pourtant, elle est plus hyperkératosique et elle n'a pas un aspect aussi exactement nummulaire. Enfin, elle présente des ulcérations disséminées beaucoup plus importantes et plus nettes. Dans tous les cas, la biopsie lèvera les doutes.

Evolution et pronostic.

L'évolution de l'affection est très longue. On n'a jamais observé sa généralisation. L'affection reste strictement localisée. Elle s'étend très lentement. Cette extension se fait à la périphérie de la plaque. Elle dure des années, 20 ans dans les cas de Mlle Eliascheff et de M. Babes, 15 et 16 ans dans nos cas personnels (observations L et LII, observation LIV).

Si elle n'est pas irritée, la plaque reste longtemps érythémato-squameuse. Si elle est irritée par le grattage ou par le frottement des vêtements, sa surface devient plus érosive et par places on voit apparaître de petites ulcérations recouvertes de croûtes. C'est à la présence de ces croûtes, lorsqu'elles sont adhérentes et qu'elles sont malgré cela enlevées, que sont dus les aspects velvétiques observés parfois (observation XLIX).

On n'observe jamais d'adénopathie au cours de cette évolution.

Généralement la lésion reste unique. C'est le cas de beaucoup le plus fréquent. Mais, néanmoins on a publié des observations de localisations multiples : un des malades de M. Babes présentait deux foyers, un dans le dos un sur le pubis ; les auteurs anglo-saxons ont décrit des lésions multiples, allant même jusqu'à 12 dans un cas de M. Gray (200), disséminées sur la poitrine, l'abdomen et le dos, toutes du même type clinique. Signalons encore le cas extraordinaire d'épithéliomatose cutanée multiple de MM. Pautrier et Archambault (403) dans lequel deux des quelque deux cents foyers d'épithélioma présentés par la malade avaient le type clinique et histologique de l'épithélioma pagétoïde.

Ce dernier cas est un exemple de la coexistence possible de foyers d'épithélioma pagétoïde et de néoplasmes cutanés d'un autre type histologique. Ce n'est d'ailleurs pas un exem-

ple unique; nous avons eu l'occasion dans la III^e partie de ce livre de faire allusion à une observation de M. Popoff (408) qui concernait un homme de 61 ans présentant une éruption maculeuse et maculo-papuleuse de la face, des formations verruqueuses sur le pavillon de l'oreille droite, une hyperkératose étendue sur la peau des jambes et des pieds et une tumeur sur la joue gauche remontant à trois ans. Les examens histologiques montraient le tableau typique de la dermatose de Bowen, sauf au niveau de la joue où l'on constatait l'existence d'un épithéliome baso-cellulaire.

Quelquefois l'évolution de la plaque d'épithélioma pagétoïde peut se terminer par une ulcération. Dans le cas de Mlle Eliascheff, après une évolution d'une durée de 20 ans, il n'y avait encore qu'histologiquement une ulcération. Mais M. Semon (468) en a vu une assez profonde, cliniquement, après une durée de dix ans. Nous en avons également observé une à peu près dans les mêmes conditions; nous avons publié cette observation avec M. Massia (347), nous la rapporterons au chapitre suivant (observation LVII). Enfin, la destruction de la région atteinte a été vue par M. Eddowes (156) après une très longue évolution (21 ans). Ordinairement, l'ulcération est très rare et même, après une longue évolution, on observe sur toute l'étendue de la lésion la conservation de l'épiderme, toutefois très aminci.

Le pronostic de l'affection découle naturellement de ce que nous venons de dire de cette évolution extrêmement lente, sans tendance à l'ulcération, sans réaction ganglionnaire sans généralisation. Il est donc bon. Aucun danger immédiat ne menace les malades comme dans certaines autres formes d'épithéliomas cutanés. D'autre part, étant donné que la lésion est strictement localisée, il est possible de la détruire complètement par l'un quelconque des traitements anciens ou modernes des cancers de la peau. L'épithélioma pagétoïde, comme tous les baso-cellulaires, est remarquablement sensible en particulier à l'action de la radiothérapie.

CHAPITRE III

Anatomie pathologique.

Les premiers auteurs qui ont étudié l'histologie de l'épithélioma pagétoïde ont écrit que dans cette forme de cancer cutané il s'agissait toujours d'épithélioma baso-cellulaire. Darier, dans son *Précis de Dermatologie* (123, p. 982), s'exprime ainsi : « L'histologie de cet épithéliome pagétoïde est absolument caractéristique : il s'agit de bourgeons d'épithéliome baso-cellulaire ou mixte, plus ou moins espacés, dérivant de bourgeons interpapillaires ou de l'orifice des follicules et des glandes (*Atlas du Cancer*, 1^{er} fascicule, juin 1922, Pl. III B). Ces bourgeons ont souvent, au début, une forme en « gourde » ou en « bourdon de pèlerin », puis en réseau, et restent presque toujours superficiels ; on n'y trouve pas de cellules dyskératosiques, ou exceptionnellement une de ces cellules isolées et jamais de poïkilocarynose. »

M. Vigne écrit que : « L'épithéliome pagétoïde est un baso-cellulaire pur. L'épithélium est très aminci, étiré, dans certains cas, il ne compte pas plus de trois à quatre assises de cellules. La basale est rectiligne. De cette basale partent, en quelques points peu nombreux, des boyaux formés de cellules fortement colorées, présentant les caractères des cellules basales de l'épiderme. Ces boyaux s'enfoncent assez profondé-

ment dans le corps papillaire et le derme, certains d'entre eux présentent en leur centre des zones de dégénérescence, comme on en rencontre habituellement dans les baso-cellulaires. Il n'y a pas de cellules épineuses, point de globes cornés et peu de mitoses. Si la coupe intéresse le bourrelet, on voit celui-ci être formé par un gros boyau néoplasique. L'ulcération est peu fréquente... Dans le corps papillaire, on note une stroma-réaction assez nette, surtout formée de lymphocytes et de quelques polynucléaires. Le derme est assez peu infiltré, sauf autour des vaisseaux; souvent on y observe une certaine réaction conjonctive » (529, p. 379 et 380).

MM. Pautrier et Archambault (*loc. cit.*) dans leur cas ont observé un baso-cellulaire à foyers multiples, superficiels, sous-épidermiques. Une des deux tumeurs présentait sur un point un aspect adamantinoïde et dans les lobules épithéliomateux une multiplication des cellules de Langerhans. Ce dernier aspect est évidemment exceptionnel et ne saurait rentrer dans le cadre habituel des faits observés.

MM. G. Thibierge et Hufnagel (511) dans leur cas ont également constaté l'existence d'un épithélioma baso-cellulaire. De même, M. Babès dans les deux siens.

C'est également cette forme de cancer que nous avons rencontrée dans les cas que nous avons observés personnellement et que nous avons rapportés au chapitre précédent.

Mais, à côté de ces observations où à un aspect clinique classique d'épithélioma pagétoïde correspondait un aspect histologique également classique de néoplasme baso-cellulaire, sont venues se ranger des observations dont les examens histologiques différaient plus ou moins du schéma habituel. Nous avons publié en collaboration avec M. G. Massia (347), le cas d'une malade dont la lésion se révélait bien dans son ensemble comme un néoplasme baso-cellulaire classique mais présentait par place des figures de cylindrome. D'autres auteurs ont observé des aspects encore beaucoup plus éloignés du schéma primitif donné par Darier. C'est ainsi que Mlle O. Eliascheff a décrit (162) chez une de ses malades un épithéliome mixte, c'est-à-dire baso et spino-cellulaire. Elle a même observé dans ce cas que plusieurs cellules de la couche basale

et de la couche malpighienne jusqu'au *stratum granulosum* présentaient des altérations qu'elle a cru pouvoir rapprocher de celles décrites par M. Judalewitsch (') et par Darier (115) dans les nævo-carcinomes, par celui-ci dans la dyskératose de Bowen (117) et par M. Kreibich (275) dans la maladie de Paget. Elle n'hésite pas à conclure à la nature nævique de ces altérations. M. G. Barbier a également observé dans son cas (29) l'existence d'un épithéliome métatypique. Suivant les points considérés il s'agissait d'un épithélioma baso-cellulaire ou d'un épithélioma spino-cellulaire. Comme Mlle O. Eliascheff, il a vu des points où la présence de cellules monstrueuses et dyskératosiques rappelait la structure de la maladie de Paget ou de la maladie de Bowen.

Ainsi donc, il y aurait à côté des formes baso-cellulaires des formes métatypiques, qui auraient, en plus de leurs analogies cliniques avec les dyskératinisations épithéliomateuses, des analogies histologiques qui justifieraient l'appellation de pagétoïde ou celle de bowénoïde proposée par M. G. Barbier. Mais, si l'on veut bien se reporter aux observations personnelles que nous avons exposées dans le chapitre précédent, on verra que nous avons constaté, dans certains cas, la présence de ces cellules en dyskératose dans des formes baso-cellulaires authentiques. Il y a donc de nombreuses variétés histologiques correspondant au terme clinique : épithélioma pagétoïde.

Toutes celles que nous venons d'énumérer conservaient tout de même en certains points le type baso-cellulaire, donné par Darier comme caractéristique de cette forme de néoplasme. Mais, M. Ramel a décrit (412 ter), sous le nom d'épithélioma pagétoïde, un type superficiel d'épithéliome spino-cellulaire, s'accompagnant de nombreuses monstruosité cellulaires rappelant le type dyskératosique et ressemblant aux malformations cellulaires qu'on observe dans la maladie de Bowen.

(') JUDALEWITSCH. Zur Histogenese der Weichen Nævi. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 58 Band, 1901, p. 15.

Etant donné ce que nous venons de dire des constatations anatomiques des auteurs, nous ne croyons pas pouvoir décrire un type histologique unique d'épithélioma pagétoïde. Nous étudierons donc l'anatomie pathologique de cette affection dans deux paragraphes correspondant aux formes principales : la forme baso-cellulaire, les formes métatypiques et spino-cellulaires. Ceci ne préjuge en rien d'ailleurs de l'opinion que nous avons sur certains cas étiquetés cliniquement épithélioma pagétoïde.

Forme baso-cellulaire.

C'est, avons-nous dit, celle qui est le plus communément signalée. Darier la donnait comme exclusive jusqu'à la dernière édition de son *Précis de Dermatologie* où il signale la possibilité des formes mixtes, ainsi que nous l'avons dit au début de ce chapitre. Tous les cas que nous avons étudiés personnellement appartenaient à cette forme.

Généralement, les aspects observés sont ceux des basalio-mes multicentriques. On voit apparaître sous la basale des bourgeons de cellules à protoplasme réduit, sans filaments d'union, limités par une couche basale de cellules étirées disposées en palissade. Ces bourgeons ont souvent une forme en « gourde » ou en « bourdon de pèlerin ». Plus tard on voit de véritables boyaux ou de véritables grains, mais ce développement se fait toujours vers la profondeur et on retrouve dans tous les cas, sauf aux points ulcérés, une couche d'épiderme normal, étirée et aplatie, mais absolument caractéristique (Planche III, fig. 3).

A côté de cet aspect typique, nous décrirons encore, dans ce paragraphe, un type d'épithélioma baso-cellulaire un peu particulier que nous avons eu l'occasion d'observer, et dans lequel il y avait une tendance au cylindrome.

Dans le type baso-cellulaire classique, on observe, au début de l'évolution des lésions, l'apparition, au niveau de la couche basale, de proliférations cellulaires qui forment des « grains », des « globes » ou des « boyaux ».

Aux toutes premières phases de début, que l'on peut constater en certains points des préparations qui donnent déjà les images ci-dessus, on constate, en pleine zone malpighienne normale ou dans un bourgeon interpapillaire, l'apparition d'une plage cellulaire, qui tranche par sa nuance plus foncée sur le reste des cellules. C'est là le premier phénomène qui caractérise l'atypie. Ces plages sont composées de cellules ayant perdu leurs filaments d'union, en état évident de prolifération, mais sans karyokynèses; leur protoplasme est très réduit, si bien que les noyaux paraissent très rapprochés les uns des autres, ce qui explique l'apparence plus foncée des zones en question. Elles représentent la toute première phase de la prolifération néoplasique, qui se fait dans l'épaisseur même de l'épiderme, c'est la prolifération intra-épithéliale de Jadassohn.

La couche basale limite en bas le processus, les noyaux de ses cellules sont très allongés verticalement, très rapprochés et très colorés, ils dessinent une palissade des plus nettes.

Il semble que les cellules malpighiennes, après avoir reçu l'impulsion tumorale, continuent encore un certain temps leur marche ascensionnelle habituelle. Ce n'est qu'un peu plus tard, quand la multiplication atteint déjà un certain degré, que la masse épithéliale néoformée commence à faire hernie en profondeur et à constituer les bourgeons et les lobes épithéliaux (M. Nicolau, 29, p. 102).

A un stade plus avancé, on voit apparaître, de distance en distance, sans aucune régularité, sous un épithélium généralement aminci et étiré, formé parfois seulement de trois à quatre assises de cellules (fig. 98), des proliférations de la couche basale qui forment des bourgeons (fig. 100). Ceux-ci sont de forme variable; nous avons déjà rappelé les comparaisons classiques de Darier, les aspects en « gourde », en « bourdon de pèlerin ». Ils sont appendus comme des fruits sous l'épiderme. Ils sont constitués par des cellules sembla-

bles entre elles et semblables à celles de la couche basale; elles sont tassées entre elles, leurs noyaux sont pâles et vésiculeux. La couche basale les limite, elle est bien conservée et dessine une couche en palissade à leur niveau (fig. 100). Ces bourgeons occupent la couche papillaire du derme, en général ils sont petits, constitués par un nombre restreint de cellules; d'autres, plus développés, présentent une lobulation plus ou moins accentuée, mais ne dépassent pas en profondeur la partie moyenne du derme. Ils sont entourés par une infiltration de cellules lymphoïdes, plus ou moins importante (fig. 100).

L'amincissement et l'étirement des couches superficielles normales de l'épiderme que nous avons signalés précédemment, résultent de la tendance des cellules à se développer en surface, ce qui provoque un certain refoulement et un certain aplatissement des cellules de la couche malpighienne à ce niveau (fig. 98).

A un stade plus avancé on constate les mêmes aspects, mais les bourgeons sont beaucoup plus développés. L'épithélium a toujours les mêmes caractères que ci-dessus, la basale est rectiligne. On en voit partir (fig. 89, 96, 102 et 104), en quelques points, des boyaux qui s'enfoncent assez profondément dans le corps papillaire et le derme. Ils sont de forme variable, parfois multilobulés (fig. 89 et 94), d'autres fois ils forment des grains ou des globes (fig. 96). Certains d'entre eux présentent en leur centre des zones de dégénérescence, comme on peut en rencontrer dans tous les épithéliomas baso-cellulaires (fig. 89 et 96). Ils sont formés par des cellules fortement colorées, présentant les caractères des cellules basales de l'épiderme (fig. 90). Elles sont tassées entre elles et forment parfois, en certains points, des tourbillons (fig. 105). La limite est très nette, formée par une couche basale de cellules en palissade (fig. 94 et 104). Il n'y a pas de cellules épineuses, pas de globes cornés et très peu de karyokynèses. Rarement on rencontre des ulcérations. Si la coupe passe par le bourrelet périphérique, on se rend compte que celui-ci est formé par un gros boyau néoplasique (fig. 92). Enfin, à un stade

plus avancé, les boyaux prennent un aspect différent, c'est alors la disposition en réseau signalée par Darier (fig. 99).

Dans tous les cas, quel que soit le stade des lésions, la couche cornée paraît un peu épaissie.

Dans le corps papillaire il y a une stroma-réaction assez nette, surtout formée de lymphocytes et de quelques polynucléaires (fig. 94 et 102). Le derme est assez peu infiltré, sauf autour des vaisseaux ; parfois on y observe une certaine réaction conjonctive.

Darier dit (123, p. 982) qu'on ne trouve jamais de poïkilocarynose et qu'on ne trouve pas de cellules dyskératosiques, ou exceptionnellement une de ces cellules isolées. Les deux observations que nous avons rapportées au chapitre précédent (LIII et LIV) montrent que l'on peut rencontrer ces cellules en abondance (fig. 101 et 103). Peut-être leur présence traduit-elle la souffrance de l'épiderme normal comprimé par les cellules des bourgeons qui tendent à se développer en surface provoquant ainsi le refoulement et l'aplatissement de la couche malpighienne en ces points. En tout cas, nous nous refusons à admettre que leur présence puisse justifier histologiquement le terme d'épithélioma pagétoïde. Il s'agit là d'une anomalie de la kératinisation comme on peut en observer dans bien d'autres affections, ainsi que nous l'avons dit dans la première partie de cet ouvrage.

A côté de cette forme baso-cellulaire typique, nous avons observé, avec M. G. Massia (347), sous l'aspect clinique de l'épithélioma pagétoïde, un type de néoplasme baso-cellulaire tendant vers le cylindrome. En effet, par place les bourgeons émanés de la basale se creusaient de petites cavités kystiques arrondies ou irrégulières.

OBSERVATION LVII (*Personnelle*, 347). — Mme E..., 66 ans, vient consulter pour une ulcération apparue depuis 6 mois sur une plaque érythémato-squameuse du flanc droit remontant à 12 ans.

On ne relève rien de particulier dans ses antécédents héréditaires : son père est mort subitement à 60 ans, sa mère est morte à 40 ans d'affection indéterminée. On note dans ses antécédents personnels

qu'elle a toujours joui d'une bonne santé. Elle a eu la fièvre typhoïde à 6 ans. A 43 ans, on lui a fait une hystérectomie totale pour un fibrome. Elle s'était mariée à 24 ans. Son mari est mort au bout d'un an de mariage de tuberculose. Elle s'est remariée et son second mari est mort à 56 ans d'une tumeur dit-elle (cancer ?). Elle n'a eu qu'une grossesse, lors de son premier mariage, l'enfant est né à terme, il est vivant et bien portant.



FIG. 107. — Photographie de la lésion de la malade de l'observation LVII. Epithélioma pagétoïde ulcéré en son centre.

L'affection actuelle a débuté il y a 12 ans. A ce moment-là, la malade a constaté sur la paroi abdominale à droite, un peu au-dessous et à droite de l'ombilic, une tache de l'étendue d'une pièce de 2 francs. Cette tache était blanche et squameuse. Elle était prurigineuse et lorsqu'elle enlevait les squames il apparaissait en dessous une tache érythémateuse.

Cette plaque s'étend très lentement, il y a 6 mois elle n'était pas plus étendue qu'une pièce de 5 francs. A ce moment-là, elle a vu

apparaître un bouton gros comme une tête d'épingle recouvert d'une croûte. Lorsque celle-ci tombait, elle laissait voir une ulcération indolore et saignante. Brusquement ce bouton s'accroît pour atteindre les dimensions de l'ulcération qu'on peut observer maintenant.

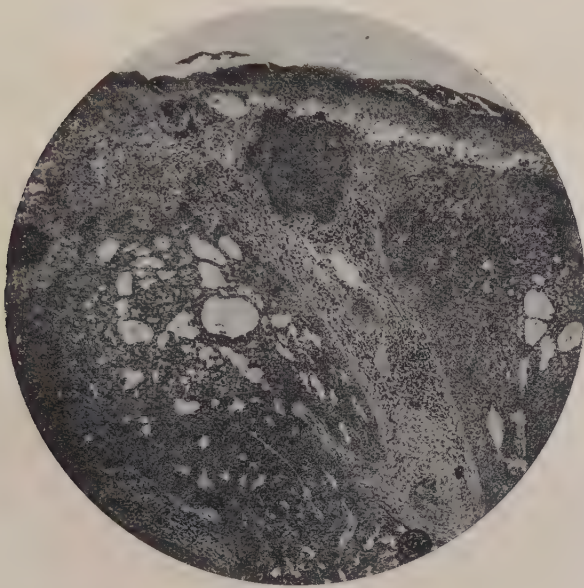


FIG. 108. — Biopsie de la malade de l'observation LVII. Aspect typique d'épithélioma baso-cellulaire avec, par places, des figures de cylindrome. Gross. 40.

Actuellement, on constate l'existence sur le flanc droit d'une tache érythémateuse de l'étendue d'une paume de main, arrondie, à bords bien limités, non saillants, sans bourrelet, qui se confond insensiblement avec les téguments sains qui l'entourent. Cette plaque n'est pas squameuse. Au centre, il existe une ulcération de l'étendue d'une pièce de 1 franc qui est un peu saillante et bourgeonnante et qui forme une petite tumeur cruentée avec un centre légèrement déprimé. Cette ulcération a des bords irréguliers, festonnés, marqués par une collerette blanchâtre de desquamation (fig. 107).

La palpation montre qu'il n'existe aucun épaissement et aucune induration de la zone érythémateuse, non plus d'ailleurs que de l'ulcération. Il n'existe aucune adénopathie nulle part, non plus qu'aucune autre lésion cutanée.

L'examen des différents appareils est négatif. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Une biopsie a été pratiquée et la malade est traitée par la radiothérapie (docteur Coste).

Examen histologique. — Dans la partie non ulcérée on trouve au-dessous d'un épithélium de Malpighi normal, quoique un peu aplati, des boyaux cellulaires épithéliaux avec des cellules claires à protoplasme peu abondant, à noyaux granuleux avec une couche régulière périphérique assez caractéristique de l'épithélioma baso-cellulaire. Mais, peu à peu, l'épithélium disparaît pour faire place à l'ulcération végétante centrale. Cette ulcération est composée de tissu inflammatoire un peu polymorphe (plasmastzellen, polynucléaires, cellules conjonctives). Le tissu inflammatoire entoure les bourgeons épithéliaux nombreux, du même type baso-cellulaire que le reste du néoplasme, de forme très irrégulière d'ailleurs. En certains points (fig. 108), ces bourgeons se creusent de petites cavités kystiques arrondies ou irrégulières formant même par place un tissu aréolaire. Ces cavités sont remplies d'une substance amorphe sans éléments cellulaires, prenant légèrement l'éosine. Ces points rappellent le cylindrome.

Nous ne croyons pas que l'absence de bourrelet périphérique et d'induration sous-jacente puisse faire refuser à notre cas l'étiquette de pagétoïde. D'autre part, l'examen histologique montrait en certains points l'aspect de l'épithélioma baso-cellulaire que nous avons décrit ci-dessus. Ce n'est que par place que les bourgeons prenaient l'aspect kystique rappelant le cylindrome.

Formes métatypiques mixtes et spino-cellulaire.

La forme métatypique de l'épithélioma pagétoïde a été observée par Mlle O. Eliascheff (161 et 162) et par M. G. Barbier (29). La forme spino-cellulaire par M. Ramel (412 ter).

Mlle O. Eliascheff, la première, a décrit la forme métatypique mixte. Elle l'a observée chez une malade de 77 ans présentant depuis 20 ans une lésion du type clinique épithélioma pagétoïde sur l'abdomen. A côté de cylindres épithéliaux du type classique baso-cellulaire et de quelques autres montrant des ébauches de cylindrome, on voit par place une prolifération de la couche épineuse et ailleurs, dans des boyaux formés de cellules du type basal, des cellules soit isolées, soit réunies en petits lobes qui ressemblent aux cellules épineuses. Il y avait en plus beaucoup de chromatophores dans le derme, ce qui faisait penser à l'auteur que la lésion avait pu se développer sur une tache pigmentaire. Nous reproduisons d'ailleurs son observation ; nous réunissons les parties cliniques et histologiques qui avaient été scindées en deux publications (161 et 162).

OBSERVATION LVIII (*Mlle O. Eliascheff*, 161 et 162). — Mme S..., âgée de soixante-dix-sept ans, n'a jamais été sérieusement malade, pas de tuberculose, pas de syphilis. Elle a présenté dès le bas âge une légère ichtyose de la peau du corps entier.

La lésion actuelle débuta il y a vingt ans par une petite tache d'un brun-rougeâtre, elle augmenta de volume très lentement. A la bordure de la lésion se formèrent des croûtes adhérentes que la malade arracha, car elle ressentait une sensation désagréable, surtout une légère démangeaison. Ces croûtes se renouvelèrent constamment.

La lésion mesurant 6 centimètres sur 2 se trouve sur l'abdomen, 4 cm. 5 au-dessus de l'ombilic, un peu à droite. Elle est représentée par un placard unique, ovalaire, très nettement circonscrit, sans aréole congestive, d'une teinte rouge-brunâtre. La surface est finement squameuse, un peu craquelée par places ; elle est nettement limitée par un bourrelet discontinu de 3 millimètres environ de largeur et de 2 millimètres de hauteur. Ce bourrelet est constitué soit par de petites papules, d'un rouge foncé, soit par des croûtes très adhérentes, qui plongent à une profondeur de 3 millimètres environ dans le derme et qui laissent, après être enlevées, une surface érodée, légèrement suintante. Sur un point, les papules présentent une teinte jaunâtre, légèrement transparente, et rappellent cliniquement l'aspect d'un cylindrome. Au palper, on reconnaît que la base du placard est sous-tendue par une minime induration papyracée. L'épiderme qui recouvre la lésion est mince, plissé, atrophie, très facile à éroder avec le doigt, et il reste alors une surface lisse, rouge, suintante.

La lésion est tout à fait mobile sur les plans profonds. Elle n'est pas douloureuse, seulement sensible à la pression. Pas d'adénopathie, l'état de la malade est très bon pour son âge. Aucune autre lésion sur le corps, excepté quelques angiomes punctiformes et un molluscum pendulum sur le dos.

.... *Etude histologique.* — Une biopsie assez large dans un endroit de la lésion nous montra un épithéliome baso-cellulaire typique, néanmoins la lésion a été enlevée chirurgicalement et coupée en série pour un examen complet.

On constate sur les coupes correspondant au commencement de la lésion jusqu'au milieu, que l'épiderme hyperkératosique est partout conservé, quoique dans plusieurs endroits très atrophie. Il est surtout dans un point au-dessus de la tumeur, si mince, qu'il n'est composé que d'une seule rangée de cellules allongées, sans noyaux et d'une rangée de cellules avec kératohyaline. La configuration normale de l'épiderme n'est pas partout conservée : au lieu d'une ligne ondulée, nous trouvons, par places, entre l'épiderme et le chorion, une ligne irrégulière, formée par une prolifération des bourgeons dans la profondeur.

Plusieurs cellules de la couche basale, qui est dans une grande partie de son étendue formée par des cellules en palissade, et de la

couche malpighienne jusqu'au *stratum granulosum*, présentent des altérations décrites par Judalewitsch et Darier dans les nævo-carcinomes, par Darier dans la dyskératose de Bowen et par Kreibich dans la maladie de Paget. Ces lésions décrites par nous dans cette forme d'épithéliomes, qu'on rencontre aussi dans les épithéliomes pavimenteux typiques, donnent de même que l'aspect clinique à la dénomination « épithéliome pagétoïde » toute sa valeur. Certaines cellules sont gonflées, distendues dans une cavité claire, ont un protoplasma plus clair, leur noyau subit une déformation : il est irrégulier et plus fortement colorable que les autres noyaux. Ce sont ces cellules qui donnent à cet épithéliome, même histologiquement, une ressemblance avec la dyskératose de Paget.

De la couche épithéliale semblent se détacher des travées cellulaires qui se ramifient et s'anastomosent en tous sens. C'est ici qu'on voit, en se dirigeant vers la profondeur, apparaître des boyaux néoplasiques nets, se présentant sous forme de nombreux cylindres épithéliaux, constitués par des cellules atypiques, toutes pareilles et tassées, c'est-à-dire cellules qui conservent le type basilaire. Les cellules centrales sont fusiformes et s'entrecroisent en tourbillons avec nombreuses mitoses. Sur un point des coupes, ces boyaux s'anastomosent en réseaux et forment des corps ovoïdes, le tissu conjonctif qui y est inclus et qui les entoure montre une métachromasie très prononcée à la coloration au bleu polychrome d'Unna. Il s'agit donc, à cet endroit, d'une ébauche de cylindrome.

Le corps papillaire jusqu'au derme moyen est le siège d'une réaction inflammatoire : des foyers d'infiltrat sont disposés en bandes ou en amas très denses dans les travées du stroma. Cette infiltration est composée en plus grande partie de plasmocytes, on voit une grande quantité de mastzellen, plus nombreux encore dans les endroits où les plasmocytes sont en moins grand nombre.

Sur un point, au-dessous de l'épiderme qui contient des cellules dyskératosiques mentionnées ci-dessus en assez grand nombre, se trouve un véritable plasmome en bande, formant bordure au-dessous de cet épiderme altéré. Les îlots de la tumeur ne dépassent pas en profondeur, nulle part, le derme moyen, dans la plus grande partie des préparations la tumeur entame seulement le derme superficiel. Les follicules pileux, avec leurs glandes sébacées et les glandes sudoripares, sont très bien conservés.

Ce tableau histologique est pareil dans toutes les préparations qui ne dépassent pas le milieu de la lésion. Mais ici, la tumeur se présente sous un autre aspect : tandis que la structure d'épithéliome baso-cellulaire est conservée d'un côté de la pièce, on voit, en se dirigeant vers le centre, une prolifération de la couche épineuse. Entre les boyaux, composés purement de cellules rappelant la basale avec de nombreuses mitoses, on trouve dans un amas de plasmocytes des cellules soit isolées, soit formant de tout petits lobes qui ressemblent aux cellules épineuses. Plus vers le milieu encore, on trouve, à côté d'un bourgeon d'épithéliome baso-cellulaire, même presque en contact avec lui, des lobes isolés ou en relation avec l'épiderme, composés de cellules épineuses et dont on distingue encore très bien les filaments d'union et qui sont en partie entourées à leur périphérie par des cellules qui correspondent aux cellules basales. Les cellules centrales de ces lobes sont colorées vivement en rose par l'éosine-orange. Nulle part on ne trouve de globes cornés.

Tandis que sur les coupes précédentes l'épiderme est conservé dans son ensemble et l'infiltration de la tumeur relativement superficielle, nous constatons, dans une série de coupes suivantes, des ulcérations et des noyaux néoplasiques qui occupent presque la totalité du derme. L'infiltrat, composé aussi en plus grande partie de plasmocytes, excepté dans les endroits ulcérés, accompagne et entoure complètement, par places, la tumeur et descend en profondeur formant des amas et manchons au pourtour des vaisseaux. Dans deux endroits, l'épiderme a complètement disparu ; sous une croûte épaisse, on voit une ulcération bordée par la tumeur non ulcérée. Cette ulcération contient des restes de cellules épidermiques et conjonctives, des débris de cellules migratrices, des globules rouges et des amas nécrotiques.

Vers la fin de la lésion, la tumeur diminue, il ne reste que quelques travées de cellules anastomosées non différenciées, très minces et formées de deux, parfois d'une seule rangée de cellules très riches en pigment. Dans cet endroit, le corps papillaire contient des cellules bourrées de pigment et dont le noyau n'est pas perceptible, il s'agit de chromatophores. Nulle part, nous n'avons rencontré ni de cellules næviques, ni de thèques.

Nous avons dit qu'en raison des altérations cellulaires qu'elle avait observées et qu'elle rapprochait de celles décrites dans les nævi et les nævo-carcinomes et dans les maladies de Paget et de Bowen, Mlle O. Eliascheff estimait qu'il y avait plus qu'une ressemblance clinique entre ces deux dernières affections et l'épithélioma pagétoïde. Ce terme clinique serait donc histologiquement justifié pour elle.

M. G. Barbier a observé également (29) une malade chez laquelle l'examen histologique d'une lésion cliniquement pagétoïde montrait des lésions épidermiques revêtant une forme de papillome bien particulière, du point de vue cytologique d'un polymorphisme remarquable et qui, suivant les points, étaient du type baso- ou spino-cellulaire. En plus, la présence de nombreuses cellules monstrueuses et dyskératosiques rappelaient la structure de la maladie de Paget ou celle de la maladie de Bowen.

OBSERVATION LIX (*M. G. Barbier*, 29). — Mme A... B..., âgée de 48 ans, vient nous consulter pour une lésion cutanée dont le début remonte à 8 ans, et qui n'a cessé de progresser.

Ce début aurait eu lieu au niveau de la région périanale (côté droit), sous la forme d'une minuscule tache squamo-croûteuse. Cette lésion, prurigineuse, mais non douloureuse, malgré certaines périodes d'amélioration sous l'influence des divers traitements locaux institués, non seulement ne guérit pas, mais ne cessa de s'accroître par sa périphérie suivant une marche excentrique extrêmement lente, dirigée en dehors vers la région fessière, si bien que la lésion partie de la marge de l'anus déborde largement sur la face interne de la fesse droite, tandis qu'en dedans son extension reste très modérée et s'arrête à l'orifice anal et au pli interfessier.

A l'examen, on constate que la lésion est constituée par un large placard étendu de l'orifice anal au tiers interne de la face postérieure de la fesse droite, où elle se termine d'une façon très nette, suivant un arc de cercle d'une parfaite régularité ; ses dimensions atteignent 15 sur 18 centimètres.

L'aspect en est caractéristique : large nappe d'un rouge foncé, légèrement granuleuse, érosive et même exulcéreuse et suintante, par places, tandis que certains points sont recouverts de squames ou de croûtes ; à la partie interne péri-anale, l'aspect granuleux s'exagère et devient modérément végétant. Le contour de la lésion remarquablement net et régulièrement dessiné, est marqué par une mince collerette squameuse, de couleur blanche, qui délimite d'une façon précise la partie atteinte de l'épiderme sain ; mais il n'existe aucune différence de niveau entre les deux régions. Enfin, la palpation montre un certain degré d'infiltration, qui reste superficielle.

Le toucher rectal montre que la lésion s'arrête brusquement à l'orifice anal, la muqueuse du canal anal restant parfaitement lisse et souple.

Les ganglions inguinaux et cruraux ne paraissent nullement tuméfiés.

On voit donc que ces caractères correspondent exactement à ceux décrits par Darier dans la maladie de Paget (du mamelon), dont on a observé quelques cas dans la région ano-génitale. Mais seul l'examen histologique peut établir un diagnostic exact.

Cet *examen histologique* a consisté en trois biopsies pratiquées en différents points de la lésion :

A) *Zone périphérique externe (bordure) :*

Les lésions dermiques et épidermiques débutent brusquement, leur délimitation avec la zone normale étant particulièrement nette.

Dès le premier examen, l'épiderme apparaît profondément modifié :

1° Par une *hyperplasie très accusée de l'épiderme* portant sur les prolongements interpapillaires qui plongent profondément en doigts de gant dans le derme, tandis que la *partie superficielle de l'épiderme est véritablement abrasée* et privée de ses couches granuleuse et cornée, si bien que les papilles très allongées viennent affleurer à la surface du tégument ; la constitution histologique de cet épiderme paraît très profondément modifiée ;

2° Par une *infiltration leucocytaire du derme* bien limitée, superficielle mais dense.

Un examen plus approfondi, nous montre en effet les lésions suivantes :

1° *Les couches superficielles de l'épiderme* (couche cornée, couche granuleuse et partie superficielle de la couche malpighienne) n'existent plus. La surface de l'épiderme est constituée par la première assise malpighienne des prolongements interpapillaires plus ou moins aplatis, parfois dyskératosiques ou parakératosiques, tapissée par une mince couche de fibrine parsemée de polynucléaires issus des culs-de-sacs des papilles qui affleurent à la surface et par diapédèse épidermique.

Il existe donc une véritable abrasion de la couche superficielle de l'épiderme, avec mise à nu des papilles.

2° *La couche malpighienne*, qui est en somme composée par les prolongements interpapillaires très allongés, d'épaisseur variable et anastomosés, est composée de cellules atteintes d'altérations considérables et extrêmement variées, qui donnent à la lésion un aspect très particulier.

Ces cellules, loin de présenter l'aspect régulier habituel de la couche épineuse, sont inégales, très souvent hypertrophiées et d'aspect différent suivant les zones considérées : type basal, type malpighien plus ou moins régulier, avec appareil filamenteux plus ou moins bien dessiné et enfin, en certains points, des globes cornés plus ou moins parfaits, depuis l'ébauche d'enroulement des cellules rappelant le type intermédiaire jusqu'au globe corné parakératosique et au globe vrai qui est rare.

Mais en outre, parsemant ce tissu polymorphe, on constate de nombreuses *cellules vraiment monstrueuses* : cellules globoides, 4 à 5 fois plus volumineuses que les cellules normales, généralement vacuolisées, le protoplasma étant réduit à une mince couronne grêle et à peine colorable, avec parfois quelques grains de chromatine. Les *noyaux* sont toujours considérablement altérés : le plus souvent ils prennent l'aspect d'un amas de granulations très pigmentées, de forme irrégulière ; d'autres fois, ils sont de taille monstrueuse, bosselés et clairs ; ou enfin multiples (4 à 6). Ces noyaux présentent aussi de nombreuses mitoses à toutes les hauteurs de l'épiderme, mitoses le plus souvent asymétriques.

Ces cellules rappellent par leur difformité les cellules de la maladie de Paget (du mamelon) et de la maladie de Bowen (dyskératose lenticulaire en disques).

3° *La couche basale* n'est effondrée en aucun point ; les cellules

qui la constituent, moins régulières qu'elles ne devraient être, sont seulement interrompues au niveau du sommet de certaines papilles qui affleurent jusqu'à la surface.

4° *Le derme* est le siège d'un infiltrat leucocytaire très particulier. Cet infiltrat forme une mince bande superficielle qui occupe la zone réticulaire du derme, en se prolongeant en haut dans les papilles, et restant nettement séparé, à sa partie inférieure, du chorion qui reste normal.

Les cellules qui occupent la zone sous-papillaire sont presque uniquement des plasmocytes de toute taille, qui forment une série de denses amas, souvent disposés autour d'un vaisseau, véritables plasmomes. Plus superficiellement, au niveau des papilles, l'infiltrat n'est plus homogène, mais composé d'un mélange de plasmocytes, lymphocytes et polynucléaires qui deviennent de plus en plus nombreux à mesure qu'on approche de la superficie. Mais les amas de plasmocytes arrivent eux aussi jusqu'au sommet des papilles dénudées, c'est-à-dire jusqu'à la surface cutanée.

B) *Zone papillomateuse (péri-anale).*

Elle est constituée par de minimes saillies papillomateuses dermo-épidermiques, serrées les unes contre les autres, et, par conséquent, séparées par des sillons étroits.

L'épiderme, très hyperplasié dans son ensemble, ne présente pas les digitations interpapillaires de la coupe précédente, et les papilles ne sont pas dénudées ; mais il envoie dans le derme d'épais prolongements partis surtout des facettes latérales.

Au point de vue de sa constitution histologique, on peut distinguer trois zones différentes :

La *zone supérieure*, qui constitue la surface de la lésion, présente un aspect qui rappelle la coupe précédente avec les différences suivantes :

Les couches granuleuses et cornées n'existent pas non plus, mais la surface épidermique est moins érosive, et constituée, suivant les points considérés, soit par des cellules aplaties *parakératosiques*, soit par de véritables couches de cellules *dyskératosiques* qu'on retrouve aussi isolément dans la zone moyenne de l'épiderme, et qui revêtent tous les aspects si variés de kératinisation viciée, corps ronds de formes diverses, grains, etc..., tout comme dans la maladie

de Darier (psorosperme folliculaire végétante). A côté de ces cellules dyskératosiques existent aussi les cellules monstrueuses à noyaux atypiques, multiples, etc..., que nous avons vues dans la première coupe, mais à la vérité moins nombreuses. Enfin, la couche basale n'est pas interrompue, mais les cellules qui la constituent n'ont pas l'aspect régulier des cellules cylindriques bien rangées en palissade, mais montrant un certain désordre avec tendance à glisser vers le derme, véritable ébauche d'essaimage.

Les faces latérales du papillome sont de constitution très différente : la couche malpighienne a la constitution du papillome simple, avec plusieurs assises de cellules épineuses régulières, légèrement hypertrophiées, avec un appareil filamenteux bien constitué ; elle est surmontée d'une couche granuleuse très développée et d'une couche cornée bien constituée, légèrement hyperkératosique par places.

Enfin le tissu qui sous-tend les sillons interpapillaires est entièrement transformé en une mince nappe de cellules très atypiques, souvent vacuolisées, dont les noyaux sont très déformés ; l'aspect est ici nettement métatypique, les globes cellulaires, le plus souvent parakératosiques, étant extrêmement nombreux ; le cancer est ici on ne peut plus évident.

Le *derme* du papillome est constitué par un tissu conjonctivo-vasculaire, parsemé d'un infiltrat leucocytaire important, mais moins dense que dans la coupe précédente ; les lymphocytes y dominent, mais on retrouve aussi des amas de plasmocytes.

C) *Zone papillomateuse (plus interne).*

On y retrouve, sous un épiderme érosif, les amas cellulaires de cellules métatypiques, très proches du type spino-cellulaire, que nous avons déjà observées dans la coupe n° 2.

Contrairement à Mlle Eliascheff, M. Barbier n'estime pas que les cas analogues au sien justifient histologiquement le terme de pagétoïde, dont il demande la disparition de la nomenclature.

M. Ramel a observé (412 ter) chez un malade une lésion pour laquelle il avait fait le diagnostic clinique d'épithélioma pagétoïde qui, histologiquement, était du type spino-cellu-

laire. Nous donnons ci-dessous une partie de son observation, celle qui a trait à cette lésion, les autres formes de cancer cutané que présentait le malade n'ayant pas d'intérêt pour la question qui nous occupe.

OBSERVATION LX (*M. Ramel*, 412 ter). — Dans la moitié droite du *manubrium sterni* est une tumeur végétante dont la surface, irrégulièrement quadrangulaire, mesure environ 5 cm. 5 de côté. On constate un placard surélevé de 2 à 3 millimètres, à surface mamelonnée, dont la coloration rouge lie de vin est masquée sur de nombreux points par des croûtes jaune verdâtre, suintantes. Dans l'intervalle des croûtes, la peau lésée est recouverte d'un épiderme très mince, translucide, ce qui lui donne un aspect brillant, vernissé. Ou bien l'épiderme fait défaut et l'on constate une surface érosive, suintante et sanguinolente. Dans son ensemble, le champ de la tumeur est constitué par de nombreuses éminences très planes, agglomérées les unes aux autres de la façon la plus intime. Elles présentent une consistance mollassse et leurs dimensions variables vont de la pointe d'épingle jusqu'à la lentille. La surface végétante est limitée à la périphérie par un bord festonné très net et recouvert sur presque tout son pourtour d'une fine collerette épidermique, blanchâtre. La peau environnant le placard est rosée, parsemée de quelques télangiectasies très fines. La tumeur, dans son ensemble, présente au palper une consistance papyracée. Elle est indolore, mobile sur les plans profonds et se laisse aisément plisser entre les doigts. A noter : un peu au-dessus de son centre, une enclave ovale de peau saine, d'un diamètre de 1 cm. environ....

Examen histologique.

La prolifération maligne, du type spino-cellulaire, forme une nappe bien nettement délimitée dans la profondeur et constituée par des bourgeons néoplasiques arrondis, anastomosés entre eux par de nombreuses travées. Cette nappe cancéreuse, occupant une zone dont l'épaisseur correspond au derme et le tiers supérieur de l'hypoderme, est comme enchâssée dans la peau. Elle cesse très brusquement à la périphérie et fait place à un épiderme tout à fait normal, aminci et rubané. Le néoplasme forme à sa face inférieure une limite festonnée, très nette, avec le tissu conjonctif sous-jacent. Celui-ci montre une stroma-réaction très discrète.

Les éléments cellulaires néoplasiques forment sur plusieurs points de véritables globes cornés. L'altération fondamentale est réalisée cependant par la dysplasie extrême des cellules malpighiennes, dysplasie portant surtout sur le noyau. Celui-ci est très souvent déformé, monstrueux et nous montre une désagrégation complète du réseau de chromatine. Les divisions amitotiques sont de plus très fréquentes et il n'est pas rare de trouver au sein de cellules épineuses encore bien constituées des enclaves constituées par des thèques de 6 à 8 noyaux, engainées d'un mince liseré protoplasmique mal coloré. Les figures ainsi réalisées rappellent de très près le processus de division cellulaire décrit en zoologie sous le nom de morula. Outre les cellules multinucléées par reproduction directe, on trouve également de très nombreuses mitoses et les deux modes de divisions se rencontrent côte à côte. Le protoplasme cellulaire est souvent vacuolisé. On observe enfin des cellules dyskératosiques, mais elles sont rares et souvent à l'état d'ébauche.

Nous ne croyons pas qu'on puisse faire le diagnostic d'épithélioma pagétoïde dans le cas de M. Ramel. A notre avis, les lésions cliniques présentées par son malade ne répondent pas aux descriptions classiques. Il s'agissait d'une « tumeur végétante », à « surface mamelonnée », présentant des « croûtes jaune verdâtre, suintantes »; entre les croûtes l'épiderme faisait parfois défaut et l'on trouvait alors une surface érosive, suintante et sanguinolente. Le champ de la tumeur était constitué par de « nombreuses éminences très planes, agglomérées les unes aux autres de la façon la plus intime ». Elles présentaient « une consistance mollasse ». Il y avait « une enclave ovale de peau saine, d'un diamètre d'un centimètre environ ». Tous ces caractères n'ont jamais été signalés dans l'épithélioma pagétoïde. Les croûtes que nous avons vues dans un de nos cas n'avaient pas les caractères de celles observées par M. Ramel.

Nous refusons donc pour notre part l'étiquette d'épithélioma pagétoïde à ce cas, et nous estimons qu'on n'a pas décrit encore de forme spino-cellulaire de cette affection.

CHAPITRE IV

Classification = Thérapeutique.

Ce que nous venons de dire dans les chapitres qui précèdent, et plus particulièrement dans le dernier, montre que, sous l'étiquette clinique d'épithélioma pagétoïde, on réunit des faits de plus en plus disparates. Ce terme, que tout le monde reconnaît comme anatomiquement inexact, sert maintenant à désigner des formes de cancers cutanés qu'on n'aurait pas hésité à classer, il y a quelques années, dans d'autres catégories cliniques. Quel que soit le sort futur qui sera fait à ce terme il importe d'ores et déjà de délimiter aussi exactement que possible les faits cliniques auxquels on doit l'appliquer et de voir, dans ces cas, quelle formule histologique on observe. Si ce travail préliminaire n'est pas fait, on risque de voir son cadre clinique s'étendre jusqu'à englober d'autres formes actuellement mieux définies et mieux nommées. Parallèlement, sa formule histologique risque de devenir tellement floue qu'elle ne sera plus d'aucun secours pour appuyer le diagnostic clinique.

La définition que nous essayerons de donner ci-dessous n'est certainement pas définitive. Nous ne lui prêtons, peut-être gratuitement d'ailleurs, qu'un mérite : celui de limiter les discussions futures à la classe de lésions envisagées par les premiers auteurs qui ont employé ce terme.

Cliniquement, pour nous, on ne doit accorder l'étiquette clinique d'épithélioma pagétoïde qu'aux lésions qui répondent à la définition clinique de Darier que nous avons rapportée au début du Chapitre II de cette partie : « Surface rosée, nettement circonscrite par des contours arrondis..., mouche-tée de squamules et de croûtelles, reposant sur un derme atrophique ; bords marqués par un fin ourlet filiforme ou un chapelet de menues perles. Accroissement très lent..., taches multiples (ou unique) ». Tous les autres signes qu'on a donnés peuvent manquer : aspect plissé, induration papyracée, pigmentation, télangiectasies, etc... La lésion apparaît en peau saine, sans aucun épaissement, ni aucune inflammation : on n'a jamais décrit de localisations muqueuses. Elle débute par une lésion unique, très lentement extensive, chez des sujets généralement âgés ; son évolution est excessivement longue, aboutissant très rarement à l'ulcération. Il n'y a pas d'adénopathie. Deux signes sont pathognomoniques : pour les auteurs anglo-saxons, le bourrelet périphérique, à cause de sa remarquable constance ; pour nous, les « grains » blancs, jaunâtres, bleuâtres ou noirs qui *signent* le diagnostic histologique. L'aspect général de la lésion est lisse et brillant, jamais suintant. Les croûtelles sont très rarement confluentes, jamais humides.

Cette définition exclut du cadre de l'affection des observations qui ont été publiées avec le diagnostic d'épithélioma pagétoïde.

Anatomiquement, les lésions observées sont du type baso-cellulaire.

Il s'agit d'un basiliome multicentrique caractérisé par l'existence de bourgeons d'épithéliome baso-cellulaire naissant de loin en loin et sans aucune régularité des bourgeons inter-papillaires. Cette forme d'épithélioma baso-cellulaire a été décrite par les auteurs allemands, par M. Jadassohn en particulier dans les épithéliomas du tronc (Rumpfe epitheliome).

Ces bourgeons sont appendus à la couche basale comme un fruit à une branche. Ils ont des aspects variables suivant le degré de leur développement : boyaux en « gourde », en

« bourdon de pèlerin » au début, en « grains », en « globes » plus tard, enfin en réseau.

Il y a une stroma-réaction nette dans le corps papillaire, à type lymphocytaire surtout. Le derme est peu infiltré, sauf autour des vaisseaux.

Deux choses sont caractéristiques dans cette forme d'épithélioma baso-cellulaire : le groupement en grains ou en globes des cellules du type basal, sans filament d'union, *la présence constante* au-dessus des néoformations *d'une bande mince de tissu malpighien normal*.

Exceptionnellement, et en certains points seulement, quelques bourgeons sont du type épithélioma métatypique mixte. Exceptionnellement également on peut voir des cellules du type dyskératosique en abondance variable.

La définition que nous proposons ci-dessus classe donc l'affection dans les formes baso-cellulaires du cancer primitif de la peau à côté de l'épithélioma plan cicatriciel dont elle diffère par l'absence de « perles épithéliomateuses » et par l'absence d'ulcération creuse à marche serpigneuse laissant derrière elle une cicatrice blanche et lisse.

En aucun cas, on ne peut prétendre la rapprocher des dyskératinisations épithéliomateuses dont elle est pourtant, cliniquement, si voisine. Les aspects dyskératosiques s'y observent très rarement et seulement par place. Ils ne justifient nullement les comparaisons que Mlle Eliascheff a faites avec les nævi et les nævo-carcinomes. Les processus histologiques observés dans les deux cas n'ont rien de comparable.

Il est donc regrettable que l'appellation clinique épithélioma pagétoïde crée une confusion entre ces lésions. Tous les auteurs, comme nous l'avons dit, sont d'accord pour déplorer cet état de chose. Les critiques les plus vives ont été faites par M. Milian (367) : « Epithélioma pagétoïde signifie littéralement qui ressemble à Paget... Et si l'on étend le terme à maladie de Paget au lieu et place du personnage, il faut se rappeler qu'il y en a deux : celle des os et celle du mamelon. A laquelle pensera le néophyte... Cliniquement, ce qui caractérise avant tout la maladie de Paget c'est l'aspect érosif, eczématiforme. Or ici, il n'y a pas trace d'érosion. L'épiderme

est intact. La lésion est même cicatricielle. Elle ne ressemble ni de près ni de loin à la maladie du mamelon. *Histologiquement*, y a-t-il quelque chose qui rapproche davantage, maladie de Paget... (et épithélioma pagétoïde) ? Nullement, car la maladie de Paget est une dyskératose bien particulière avec ses altérations cellulaires coccidiformes, et au contraire... (l'épithélioma pagétoïde est) un baso-cellulaire typique. »

Il conclut de ces critiques que cette appellation est d'un hellénisme douteux, qu'elle ne répond pas à un épithélioma qui ait quelques caractères clinique ou histologique commun avec la maladie de Paget du mamelon.

La question linguistique soulevée par M. Milian n'a peut-être pas beaucoup d'importance. Elle n'en a même pas du tout si l'on veut bien considérer que dans le reste de la discussion il emploie continuellement l'expression maladie de Paget sans autre précision. La confusion, même pour un néophyte, est moins à redouter pour épithélioma pagétoïde que pour maladie de Paget tout court. Mais, nous ne voulons pas accorder à cette question plus d'attention que ne lui en donne M. Milian.

Toutes les autres critiques qu'il soulève n'ont pas la même valeur, à notre point de vue. Ainsi nous estimons que la ressemblance clinique qu'il nie entre la dyskératose de Paget et l'épithélioma pagétoïde existe certainement. Darier faisait d'ailleurs remarquer (367, p. 315) que si la maladie de Paget est d'ordinaire plus érosive, c'est cependant toujours avec elle que la question de diagnostic se pose, bien plus qu'avec le lupus érythémateux, le psoriasis ou une eczématide. Peut-être l'expression « bowénoïde » aurait-elle été cliniquement plus heureuse, mais il n'y a pas lieu de la retenir : les mêmes critiques générales pouvant lui être faites.

A la suite des remarques de M. Milian, Darier déclarait accepter l'expression épithélioma superficiel quoiqu'on puisse lui reprocher d'être bien vague. Celle-ci n'a d'ailleurs fourni aucune carrière. Il en a été de même de toutes celles qui furent proposées : *ulcus rodens superficiel*, empruntée aux auteurs anglais, *épithélioma érythématoïde bénin*, suivant M. G. Little (314).

La surprenante fortune de ce terme impropre nous incite peu à proposer son remplacement. D'autant que, comme tous ceux qui se sont occupés de la question, nous ne voyons pas bien lequel serait plus propre à désigner cette forme de néoplasme cutané. Il nous semble néanmoins, que le terme d'*épithélioma granuleux en nappe* ou celui d'*épithélioma granulo-squameux en nappe* résument suffisamment ses caractères cliniques et histologiques, tout en étant assez condensés pour l'usage courant, pour mériter d'être discutés et peut-être améliorés.

*
* * *

De même que nous avons envisagé dans cette partie le diagnostic de l'épithélioma pagétoïde, nous envisagerons sa thérapeutique. En effet, cette affection n'a rien à voir avec les dyskératinisations épithéliomateuses et, par conséquent, ces questions ne sauraient être envisagées dans la dernière partie de cet ouvrage.

Ce que nous avons dit de la clinique et de l'histologie de l'épithélioma granulo-squameux en nappe nous dispensera de nous étendre longuement sur sa thérapeutique. Il s'agit d'une lésion très superficielle, strictement limitée, sans réaction ganglionnaire, donc justiciable des procédés habituels de destruction de ce genre de cancer cutané.

On pourra recourir soit à l'exérèse chirurgicale du ou des foyers, soit à leur destruction par les autres techniques dermatologiques.

MM. Lortat-Jacob et G. Solente estiment ⁽¹⁾ que : « Le traitement cryothérapique convient très bien à cette forme. » Ils préconisent une bonne pression, 1 kg. 500, avec une durée d'au moins 20 secondes. On peut aller jusqu'à 2 kg. pendant une minute. En outre, des alternatives de congélation et de décongélation seront faites par deux et trois fois sur le même

⁽¹⁾ LORTAT-JACOB et SOLENTE. La cryothérapie, Paris, 1930, Masson, édit. un vol. in-8° de 246 p. p. 157 à 161.

placard et même sur les bords. La profondeur de pénétration du froid augmentant avec l'étendue de la surface congelée, il ne faut pas craindre de déborder sur la peau saine, pour agir plus profondément sur les points malades, s'il y a lieu. Ils estiment que cette méthode est préférable à l'électrolyse, à la haute fréquence ou à la diathermo-coagulation qui exposent toujours à des hémorragies au moment de la chute de l'escharre. Même les congélations prolongées ne déterminent pas une escharre suffisamment profonde pour provoquer ces complications. En outre la cryothérapie amène la production d'une cicatrice lisse et souple, parfois complètement invisible.

La diathermo-coagulation nécessitera l'anesthésie si la lésion a une certaine étendue. Si elle l'est peu on utilisera une électrode à boule ou à aiguille. Le courant est établi progressivement, la coloration devient grisâtre dans les points touchés. On déplace alors l'électrode, de façon à ce que tout l'épithéliome soit soumis à l'action destructive de la diathermie. L'expérience indique à quel moment on doit arrêter cette action : il n'y a pas de règles fixes, mais, habituellement, en quelques secondes le résultat cherché est obtenu. Il se forme une croûte noirâtre qui finit par tomber 8 à 12 jours après l'opération.

Bien d'autres traitements ont été mis en œuvre ou pourraient l'être, surtout dans les très petites lésions : électrolyse, galvanocautère, curettage et applications de caustiques suivant par exemple le procédé de Cerny-Trunecek.

M. Vigne a obtenu de bons résultats avec le radium en application de surface à dose assez faible et étalée (529). Il donne néanmoins ses préférences à l'électro-coagulation.

Nous préférons, pour notre part, la radiothérapie.

Darier estime que l'épithélioma pagétoïde est assez rebelle à cette méthode thérapeutique (511, p. 323) qui expose à des rechutes à échéances variables, malgré l'emploi des fortes doses. M. Cottenot (161, p. 139) admet comme très fréquente la radio-résistance de cette forme de néoplasme. A notre avis, les échecs qui ont été observés sont imputables à la technique utilisée et notamment à l'emploi des rayons filtrés.

Nous préconisons la méthode de M. J. Coste : séance unique, irradiation à feu nu, rayons moyennement pénétrants. Elle nous a toujours donné des résultats incomparables. Dans l'épithélioma pagétoïde, l'irradiation devra toujours dépasser largement la lésion, pour éviter les récidives, et il faudra employer des doses de 3.500 à 4.500 R. Après l'application le malade sera traité comme nous l'indiquerons plus loin (V^e partie, Chapitre II) pour obtenir une bonne cicatrisation.

CINQUIÈME PARTIE

**DIAGNOSTIC ET THÉRAPEUTIQUE
DES
DYSKÉRATINISATIONS ÉPITHÉLIOMATEUSES**

CHAPITRE PREMIER

Le groupe des dyskératinisations épithéliomateuses.

Diagnostic clinique et histologique

Ce que nous venons de dire dans les chapitres précédents de l'épithélioma pagétoïde montre que cette affection n'a rien à voir avec les dyskératinisations épithéliomateuses. Seule l'analogie clinique qu'elle présente avec elle lui avait fait donner un nom qui a trop longtemps prêté à confusion. La tentative de Mlle-O. Eliascheff pour le faire entrer dans leur cadre a été sans lendemain : les aspects dyskératosiques qu'elle a observés et décrits ne suffisent pas à la justifier. Non plus d'ailleurs que ceux rapportés par nous dans des formes basocellulaires pures. Nous ne tiendrons donc plus compte de cette affection dans les lignes qui vont suivre, et, lorsque nous parlerons des dyskératinisations épithéliomateuses, nous n'aurons en vue que les deux seules véritables maladies de ce groupe : la dyskératose de Paget et la dyskératose de Bowen. Mais, comme nous serons obligé de parler de cet épithélioma à propos de l'étude de leur diagnostic différentiel, nous em-

plioierons pour la désigner, afin d'éviter toute confusion, l'appellation que nous avons proposée pour lui au chapitre précédent, celle d'*épithélioma granulo-squameux en nappe*.

Nous avons vu, au cours de ce travail, que cliniquement et histologiquement, la maladie de Paget et la maladie de Bowen sont nettement individualisées. D'autre part, elles ont entre elles des ressemblances cliniques et anatomiques indiscutables. Il n'est donc pas téméraire de les réunir en un groupe, peut-être seulement provisoire, et de les étudier ensemble.

Cette façon de procéder présente des avantages qui nous semblent évidents et qui justifient le titre de cet ouvrage.

En effet, nous avons montré que cliniquement la symptomatologie des lésions était la même dans les deux affections. Le siège très spécial de la maladie de Paget du mamelon l'a fait isoler la première. Mais, lorsque cette dermatose siège ailleurs, et à plus forte raison sur les muqueuses, il est impossible dans bien des cas d'affirmer qu'il s'agit d'une maladie de Paget ou d'une maladie de Bowen. Seul l'examen anatomique résout la question. Il existe peut-être même des cas où tous les doutes ne sont pas levés après cette recherche. L'étude des localisations extra-mammaires de la maladie de Paget (Chapitre IV de la II^e Partie) montre qu'il est difficile d'étiqueter sûrement certains d'entre eux; celui de M. Tashiro par exemple n'a pas entraîné notre conviction.

Peut-être qu'une étude clinique et surtout anatomique plus poussée nous permettra à l'avenir de distinguer sûrement l'une de l'autre les deux dyskératoses. Mais, cette même étude les rapprocherait encore plus, jusqu'à les identifier l'une à l'autre, que nous n'en serions pas surpris. Il est possible qu'en dehors du mamelon il n'y ait entre les deux maladies qu'une différence de degré.

Néanmoins, vouloir dans l'état actuel de nos connaissances, ne reconnaître qu'une seule affection réunissant tous les faits décrits sous les étiquettes de maladies de Paget et de maladie de Bowen, comme le fait M. F. Fraser (181), nous paraît au moins prématuré.

Nous avons, à propos de chacune des deux affections, signalé et leurs points communs et leurs dissemblances. Nous

n'y reviendrons pas ici. D'ailleurs tout ceci a été magistralement exposé par Darier dans une série de mémoires fondamentaux (117, 118, 119, 120 et 122) auxquels nous avons fait de larges emprunts, et auxquels nous renvoyons le lecteur pour plus de détails.

Nous nous contenterons de signaler ici les principales différences qu'on peut observer.

Cliniquement : la maladie de Paget est surtout eczématoïde et n'est pas hyperkératosique, la maladie de Bowen au contraire présente une hyperkératose considérable.

Histologiquement : la première est superficielle, elle est caractérisée par une hyperplasie avec présence de grains ou de cellules dyskératosiques nombreuses souvent multinucléées, pouvant remplacer presque toutes les autres cellules. La zone superficielle montre les mêmes altérations. La seconde est caractérisée par une hyperplasie spéciale, à petites cellules, rappelant à première vue l'aspect général de l'épithélioma baso-cellulaire, mais on trouve toujours des filaments d'union reconnaissables, quoique altérés. Les cellules en dyskératose existent mais sont souvent un peu différentes des précédentes : plus petites, rarement polynucléées, leurs noyaux sont plutôt rétractés, mais comme dans la première on les retrouve dans les couches desquamées.

Il y a d'ailleurs des cas limites difficiles à étiqueter.

Il y a aussi des ressemblances qui doivent frapper.

Dans les deux cas, c'est la même zone cutanée ou muqueuse qui est atteinte, il y a dans les deux cas une hyperplasie épithéliale de cellules épineuses. L'évolution des lésions est analogue, sauf quant à la durée qui semble augmentée dans la seconde.

Mais, surtout, dans les deux affections la terminaison par un cancer d'un type particulier est fréquente. Ce type de cancer est commun aux deux maladies : c'est le « cancer des dyskératoses ». Ce point particulier nous semble dominer toute la question des dyskératinisations épithéliomateuses.

Nous nous séparons d'ailleurs de Darier sur cette question du « cancer des dyskératoses ». Nous estimons qu'il est identique dans les deux affections. Qu'il naisse à partir d'une pla-

que de maladie de Bowen ou d'une plaque de maladie de Paget, son aspect est le même dans les deux cas. C'est-à-dire que, lorsqu'elles se généralisent, les deux dyskératoses donnent très exactement les mêmes lésions. Ceci n'a rien de surprenant si l'on admet notre hypothèse du point de départ sébacé des deux dermatoses. Dans toutes les deux, il y a remplacement de l'épiderme normal par une plaque néoformée née au niveau d'un ou de plusieurs trajets sébacés. Les caractères histologiques particuliers des lésions étant dus soit à l'origine sébacée du processus, soit à la structure spéciale normalement « dyskératosique » des régions dans lesquelles il évolue.

D'autre part, nous admettons l'existence possible du cancer des dyskératoses sans lésion épidermique primitive. Nous ne reviendrons pas ici sur la communication de M. Dunet (voir I^{re} Partie, Chapitre III), pour laquelle des réserves s'imposent, mais nous faisons allusion à des cas que nous avons observés avec M. G. Massia où il existait (au sein, au rectum, à la nuque) des tumeurs qui cliniquement étaient considérées comme des cancers. L'examen histologique montra des figures absolument typiques de cancer des dyskératoses. L'un d'entre eux que nous avons observé récemment et que nous nous proposons de publier sous peu est même particulièrement intéressant puisque nous avons trouvé dans un sein opéré pour cancer une tumeur profonde glandulaire et une tumeur mamelonnaire du type du cancer des dyskératoses.

Nous avons également déjà dit que nous ne pouvions admettre le rapprochement fait par Darier entre les dyskératosis épithéliomateuses et les nævi. Il y a indiscutablement quelques analogies entre ces maladies. Mais, même si l'on ne voulait pas admettre les idées de M. P. Masson sur l'origine des nævo-carcinomes (¹), et que l'on s'en tienne aux

(¹) P. Masson. — Anatomie pathologique des nævo-carcinomes. *Deuxième Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française, Strasbourg, 25-26-27 juillet 1923*, Masson, édit., Paris, 1923, p. 85 à 119.

PLANCHE III

FIG. 1. — *Maladie de Paget*. — Hyperplasie des bourgeons inter-papillaires ; cellules à type malpighien assez irrégulièrement disposées, avec, parmi elles, des cellules claires, hypertrophiques, parfois binucléées, spéciales à la maladie de Paget. (Cellules dites dyskératosiques). Réaction inflammatoire dermique modérée sur cette préparation. La couche cornée est ici peu épaissie, alors qu'en d'autres points, elle est exubérante (Malade de l'Observation VII).

FIG. 2. — *Maladie de Bowen*. — Hyperplasie considérable de la couche malpighienne, avec épaississement brusque au niveau de la lésion. Les cellules malpighiennes sont irrégulières, plus serrées que normalement, leur protoplasme est réduit, il existe quelques cellules du type dyskératosique ; couche cornée toujours marquée ; granuleuse très nette ; infiltration dermique sous-jacente (Malade de l'Observation XXVII).

FIG. 3. — *Epithélioma pagétoïde*. — Aspect d'épithélioma basocellulaire, à cellules petites, serrées, noyaux bien colorés ; à filaments d'union peu visibles. Mais il persiste toujours à la surface une couche de cellules malpighiennes normales ; l'épiderme existe pour son propre compte, et n'est pas remplacé par des formations particulières comme dans les deux figures ci-dessus. Les cellules claires, dyskératosiques sont absentes le plus souvent ; on voit parfois des karyokynèses (Malade de l'Observation L).

PLANCHE III

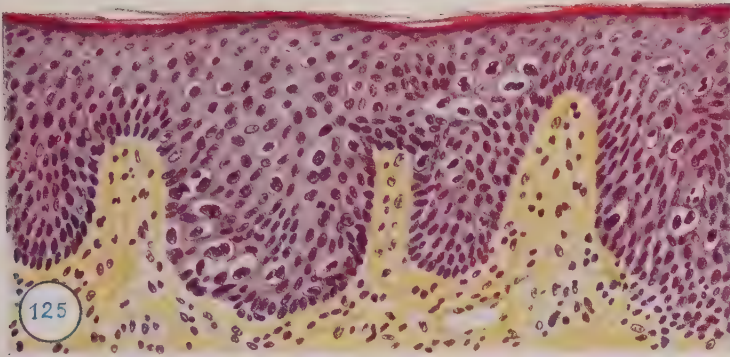


Fig 1

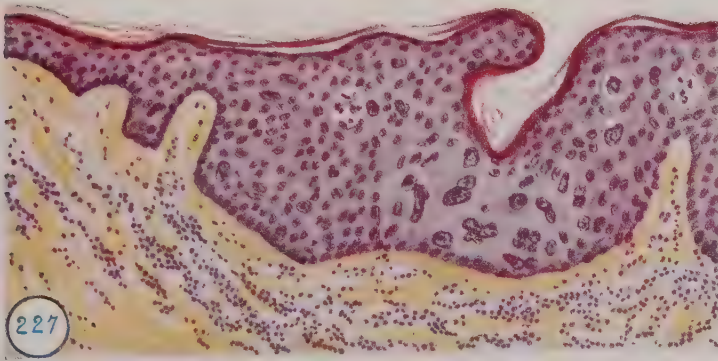


Fig. 2

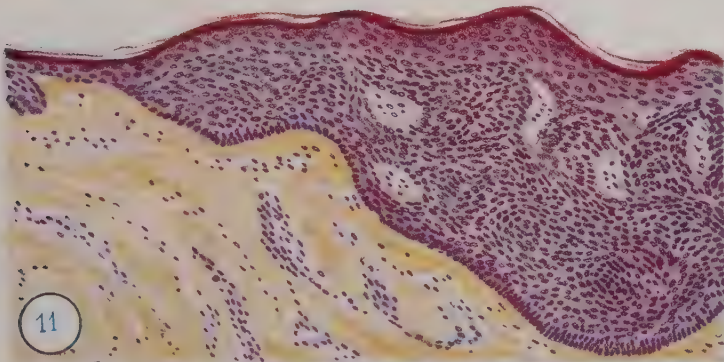


Fig. 3

$\frac{80}{1}$

ROYER. GEO.

opinions classiques, on est bien obligé de constater que les principales lésions des nævi sont dermiques, alors que dans les dyskératinisations elles sont surtout épidermiques, ils peuvent présenter de la kératose (n. verruqueux) et de la papillomatose, mais l'inflammation sous-jacente est absente. D'ailleurs ce rapprochement n'explique pas l'apparition d'un ganglion satellite cancéreux du type du cancer des dyskératoses avec des lésions encore au stade de début, si l'on n'admet pas la nature néoplasique d'emblée de la lésion épithéliale (observation XL). De plus, on peut voir au sein un cancer de ce type évoluer et une maladie de Paget tout à fait typique apparaître en même temps, ce qui n'est guère admissible s'il s'agissait d'une lésion nævique, qui commencerait par dégénérer avant de s'étendre. Enfin, les nævi sont susceptibles de regresser spontanément, ce qui ne s'est jamais vu dans les maladies de Paget et de Bowen.

Au contraire, il nous semble possible de revendiquer à l'appui de notre hypothèse les faits que les dyskératinisations épithéliomateuses siègent toujours sur la peau ou les demi-muqueuses, que jamais les cancers de la peau authentiques, actuellement décrits, ne prennent à aucun moment de leur évolution l'aspect histologique des dyskératinisations, que les glandes sébacées, aussi bien dans l'une que dans l'autre maladie, ou bien ont disparu dans des points atteints où elles sont habituellement abondantes, ou bien sont fortement altérées. Enfin, nous avons également vu une véritable dégénérescence sébacée de l'épiderme au voisinage d'une lésion typique de maladie de Bowen (observation XXIV fig. 56 et 58).

Si l'on admet cette hypothèse, les cellules dyskératosiques peuvent être considérées comme des cellules malpighiennes subissant la dégénérescence sébacée sous l'action du processus cancéreux.

En résumé : nous considérons personnellement les deux maladies de Paget et de Bowen comme deux affections cliniquement et histologiquement très voisines, nous estimons même qu'on peut observer en certains points, sur les muqueuses en particulier, des faits dans lesquels le diagnostic entre les deux est hésitant et qui constituent des cas limites ou de

passage. La mieux individualisée de toutes les lésions étant celle qui siège au mamelon (*Paget's disease of the nipple*).

Ces deux affections doivent être, au moins provisoirement, réunies en un groupe, que nous désignerons par le terme de *dyskératinisations épithéliomateuses*. Ce terme ayant le mérite de rappeler que le processus de dyskératinisation a été vu en premier lieu par les auteurs, que c'est encore lui qui frappe au premier coup d'œil lorsqu'on examine une préparation histologique de l'une ou l'autre maladie. Le caractère néoplasique des lésions n'étant pas évident, et résultant seulement de déductions cliniques.

Les affections de ce groupe sont des néoplasmes à évolution très lente, de type histologique particulier. Ils sont caractérisés par la présence de cellules claires. Ces cellules se rencontrent normalement à l'état d'ébauches au niveau de glandes sébacées et des téguments des régions où siègent généralement les lésions. Ce cancer évolue généralement en surface, puis ensuite en profondeur, cette dernière éventualité étant généralement tardive et pouvant même ne pas se produire. L'évolution en surface aussi bien qu'en profondeur aboutit au remplacement du tissu normal par du tissu cancéreux à cellules dyskératosiques. Il y a une véritable substitution. L'évolution en profondeur donne une tumeur d'aspect spécial, formée de boyaux ou de globes à centre dégénéré. Lorsque les lésions siègent au mamelon, la localisation leur imprime une allure clinique spéciale. Elles peuvent évoluer parallèlement en surface et en profondeur dans certains cas. L'extension vers la profondeur se trouve favorisée par des trajets tout faits : les canaux galactophores. La présence d'une glande d'origine épidermique sous-jacente très proche explique la plus grande proportion des généralisations dans cette localisation.

Enfin, dans certains cas, sans qu'il y ait eu préalablement de lésions cutanées ou muqueuses, on peut constater l'existence d'un cancer du type cancer des dyskératoses. M. G. Massia l'a observé au niveau de la nuque, du sein et du rectum. Le point de départ est le même que lorsqu'il y a préalablement une lésion des téguments, mais l'extension ne se fait dans ce cas que dans la profondeur.

Diagnostic clinique.

Le diagnostic clinique de dyskératinisation épithéliomateuse présente des difficultés variables suivant le siège de la lésion.

Lorsqu'elle siège au mamelon, on peut arriver d'emblée cliniquement au diagnostic de la forme. En effet, la localisation très spéciale et l'allure destructive de la plaque érythémato-squameuse sont caractéristiques. Aussi, dans ce cas, le diagnostic se pose d'une façon très spéciale. C'est pourquoi nous l'avons envisagé en même temps que nous étudions la symptomatologie de l'affection (II^e partie, Chapitre III). Nous n'y reviendrons donc pas ici.

Au contraire, partout ailleurs, avant de discuter la maladie de Paget ou la maladie de Bowen, on sera amené à poser d'abord le diagnostic de dyskératinisation épithéliomateuse. Ce n'est qu'ensuite qu'on essaiera de serrer le problème de plus près. Ce qui ne sera pas toujours possible cliniquement.

La discussion du diagnostic de dyskératinisation épithéliomateuse est différente suivant le siège des lésions. Nous avons vu, en effet, lorsque nous avons étudié la symptomatologie des dyskératoses de Paget et de Bowen (II^e partie, Chapitre IV et III^e partie, Chapitres II et III) que toutes les deux pourraient se rencontrer soit sur la peau, soit sur les muqueuses. Ces deux localisations possibles soulèvent des problèmes différents. Aussi allons-nous les examiner successivement.

LES LOCALISATIONS CUTANÉES sont les plus typiques. Elles offrent généralement une symptomatologie bien complète. Mais, lorsqu'elles siègent dans les régions des plis, elles subissent des modifications, comme toutes les autres dermatoses d'ailleurs. Enfin, parfois, elles sont à cheval sur une zone de transition cutanéomuqueuse, ayant débuté sur l'un ou l'autre des revêtements et s'étant étendues ensuite sur les deux.

La discussion du diagnostic de dyskératinisation épithéliomateuse présente des difficultés variables suivant que l'on a affaire à une lésion unique ou à des lésions multiples.

S'il s'agit d'une *lésion unique*, on sera amené à éliminer soit les dermatoses érythémato-squameuses, soit les dermatoses érythémato-croûteuses, suivant la forme clinique de la plaque.

La plaque unique d'*eczéma* n'a pas la bordure nette des dyskératinisations épithéliomateuses; ses bords, au contraire, sont émiettés. Elle procède souvent par poussées. Elle est parfois suintante. Enfin et surtout on peut observer des vésicules soit au niveau de la bordure, soit au centre de la plaque. Cette affection sera facilement éliminée par son aspect général plus inflammatoire, son évolution plus rapide, l'émiettement de ses bords, ses vésicules ou ses puits épidermiques, son suintement séreux.

Il en sera de même du *psoriasis* qui se présente rarement, en dehors de ses zones de résistance, sous forme d'une plaque unique. Même dans ce cas, le grattage méthodique tranchera le diagnostic en mettant en évidence les signes pathognomoniques (tache de bougie, squamule de Duncan-Bulkley, piqueté hémorragique de Devergie).

Les *parakératoses psoriasiformes* ont une allure plus inflammatoire, une évolution plus rapide, une infiltration plus grande que le psoriasis, elles ont plus de tendance à l'eczématisation et à la lichénification. Aussi le diagnostic différentiel sera encore plus aisé que pour le psoriasis, si tant est qu'il puisse même se poser.

Le *lichen plan*, lorsque les papules s'agminent et confluent en plaques pourrait se discuter. Mais les papules isolées qu'on voit au pourtour, la raie farineuse laissée par l'ongle à la surface de la tache, les stries de Wickham, feront aisément faire le bon diagnostic dans les cas douteux.

Les *kératoses séniles* et *préséniles* siègent surtout sur la face; elles ont une teinte jaune spéciale, une squame-croûte plus adhérente.

A notre avis les deux seuls diagnostics différentiels diffi-

ciles sont le *lupus érythémateux* et l'*épithélioma granulo-squameux en nappe*.

Le *lupus érythémateux* a comme les dyskératinisations épithéliomateuses une marche extensive, souvent très lente. Mais il a une base érythémateuse, il est douloureux ou tout au moins très prurigineux et enfin on observe les caractères très particuliers des squames qui sont très adhérentes et qui, arrachées à la pince, montrent sur leur face profonde des saillies et des prolongements hérissés.

L'*épithélioma granulo-squameux en nappe* est à la fois moins érosif et moins hyperkératosique; on observe la présence des grains ; mais il faut bien avouer que, dans bien des cas, le diagnostic différentiel est impossible et ne peut être tranché que par la biopsie.

Les autres formes cliniques du cancer de la peau seront éliminées facilement. L'*épithélioma plan cicatriciel* présente une bordure de petites élevures en chapelet (perles) et une cicatrisation spontanée au centre. L'*ulcus rodens* est une ulcération à marche lente, mais très destructive. L'*épithélioma térébrant* a des caractères encore plus ulcératifs. Ces diagnostics ne pourraient donc être envisagés que si la dyskératinisation épithéliomateuse en cause était en voie de « dégénérescence » suivant l'expression classique.

Si, en face de cette lésion cutanée unique, on arrive par éliminations successives au diagnostic de dyskératinisation épithéliomateuse, il faudra encore discuter le diagnostic de la forme en cause. On se rappellera pour cela que la maladie de Bowen est beaucoup plus fréquente, a une évolution beaucoup plus longue, mais, surtout, est plus hyperkératosique que la maladie de Paget qui est beaucoup plus érosive. Là encore la biopsie sera mise en œuvre dans les cas douteux.

Dans les cas où les *lésions cutanées sont multiples* les mêmes diagnostics différentiels pourraient à la rigueur être discutés. Mais, en réalité, le problème se pose plus simplement, non pas que les affections que nous venons d'énumérer ne puissent se présenter sous forme de taches multiples, puisque généralement c'est même ainsi qu'on les observe, mais parce

que, dans ce cas, les caractères différentiels sont plus accusés. On trouve des lésions à tous les stades. Enfin, c'est seulement le diagnostic de la maladie de Bowen qui est en cause, car on n'a pas décrit, à notre connaissance, de lésions multiples de maladie de Paget extramammaire.

C'est dans ce cas d'ailleurs que le diagnostic devra envisager les affections érythémato-croûteuses. Il faudra penser pour l'éliminer à la *syphilis tertiaire tuberculeuse*, *tuberculo-croûteuse* ou *psoriasiforme*. L'aspect cicatriciel du centre des lésions ou la présence de cicatrices dans leur voisinage sont des signes très importants. Enfin, en cas de doute, l'examen complet du malade, le séro-diagnostic et, au besoin, le traitement d'épreuve et la biopsie viendront trancher le diagnostic.

LES LOCALISATIONS MUQUEUSES des dyskératinisations épithéliomateuses seront d'un diagnostic plus délicat. Non pas que de nombreuses affections puissent les simuler, mais par les difficultés qu'on éprouve à les distinguer d'une affection dont l'histologie pathologique est pourtant très différente. Nous manquons ici de quelques-uns des caractères vraiment pathognomoniques que l'on rencontre constamment dans les localisations cutanées. Le point essentiel à retenir d'abord en face d'une lésion n'est pas tel ou tel symptôme, mais seulement sa longue durée et sa bénignité apparente.

Deux auteurs seulement, à notre connaissance, ont esquissé une étude du diagnostic différentiel de la maladie de Bowen, MM. Richon (426) et Scmazzone (459). Celui de la maladie de Paget des muqueuses n'a jamais été envisagé dans son ensemble. Nous ne croyons pas que cette étude puisse être faite séparément pour chacune de ces affections : comme pour la peau en face d'une lésion des muqueuses, c'est le diagnostic des dyskératinisations épithéliomateuses qui se pose d'abord, le diagnostic de la forme ne devant venir qu'ensuite.

M. Richon a parlé de diabétides, de lupus, de syphilis tertiaire des muqueuses à propos de la maladie de Bowen. A ces affections, M. Scmazzone a ajouté l'épithélioma pagétoïde (épithélioma granulo-squameux en nappe), le psoriasis, l'épithélioma baso-cellulaire.

Nous ne retiendrons pas dans le diagnostic différentiel des dyskératinisations épithéliomateuses des muqueuses l'épithélioma granulo-squameux en nappe, pour la bonne raison que nous n'avons pas connaissance de ses localisations muqueuses.

Les *diabétides* n'ont évidemment pas l'évolution extrêmement longue des dyskératinisations épithéliomateuses. Elles ne seront donc à retenir que si les lésions en cause sont récentes. On se rappellera que chez l'homme elles provoquent à la longue une induration fibreuse de l'orifice préputial, avec rétrécissement et fissures rayonnées et même un phimosis complet. Au contraire, chez la femme, elles peuvent être eczémateuses avec un des bords nets. Mais souvent ces bords sont marqués par un semis de pustulettes; de plus les lésions sont toujours œdémateuses et suintantes. Enfin, il suffit de penser à la glycosurie pour la trouver dans ces cas.

Ce n'est donc vraiment pas là un diagnostic qui doit retenir longtemps l'attention.

Le *lupus* peut être également bien limité, mais il donne une atrophie qui ne se retrouve pas dans les affections qui nous occupent. Il provoque l'apparition de lésions en « lambeau de dentelle » le plus fréquemment, ou même annulaires. Elles sont d'un blanc mat bleuté.

La *syphilis tertiaire des muqueuses* se présente comme une nappe rouge, mais non uniforme, de plus ulcéreuse ou scléreuse; les ulcérations affectent la configuration demi-cerclée sur l'importance de laquelle a bien insisté Fournier.

Le *psoriasis* vrai des muqueuses est rare et mal connu. Peut-être pourrait-il cliniquement se diagnostiquer par sa couleur grisâtre ou jaunâtre, sa surface pointillée. Mais, à notre avis, ce n'est pas un diagnostic que l'on pourra cliniquement discuter. Ce sera plutôt une constatation de la biopsie faite sur une lésion étiquetée d'un autre nom.

L'*épithélioma baso-cellulaire* des muqueuses est rare. Il a également une grande lenteur d'évolution, une durée pour ainsi dire indéfinie. Mais il est généralement ulcéreux ou bourgeonnant, parfois mutilant.

Enfin la *leucoplasie* n'a pas l'aspect des dyskératinisations épithéliomateuses, même, et surtout, lorsqu'elle dégénère. La *radiodermite* peut leur ressembler parfois, mais la notion du traitement antérieur orientera d'emblée le diagnostic.

Le seul vrai diagnostic différentiel se discutera avec l'*érythroplasie* (nom donné par M. Queyrat à l'ancien épithélioma papillaire nu de Fournier et Darier, 1893) qui se présente comme une surface rouge velvétique et brillante, bien circonscrite très lentement extensive, indéfiniment persistante et résistante à tous les topiques.

On est bien obligé d'avouer que souvent le diagnostic sera impossible. Certes, si les lésions sont très étendues, on pensera plutôt à l'une des dyskératinisations épithéliomateuses, mais les seules ressources de la clinique ne permettront généralement pas d'affirmer le diagnostic.

De même, celui de la forme ne sera pas toujours possible. Si la lésion est très étendue, si elle déborde les muqueuses et si elle envahit la peau, on penchera plutôt pour la maladie de Paget. Mais aucune affirmation n'est possible sans l'examen histologique.

En effet, seule la biopsie permet de faire un diagnostic différentiel ferme, en même temps qu'un diagnostic de la forme de dyskératinisation épithéliomateuse en cause. Aussi, sans vouloir revenir sur ce que nous avons dit aux chapitres précédents de l'anatomie pathologique de chacune des deux affections, nous allons, dans le paragraphe suivant, aborder le diagnostic histologique différentiel entre les deux.

Diagnostic histologique.

Lorsqu'une lésion a donné lieu, par son allure clinique, à la discussion du diagnostic de dyskératinisation épithéliomateuse, il y aura toujours un très grand intérêt, pour le malade qui en est porteur, à ce qu'une biopsie soit faite. Etant

donné ce que nous avons dit précédemment de la nature des maladies de Paget et de Bowen, le traitement ne doit pas être différé : il doit être appliqué immédiatement, quelle que soit la bénignité clinique apparente des lésions et quelle que soit leur ancienneté. Les renseignements fournis par la biopsie tranchent toujours le diagnostic et lèvent les dernières hésitations.

Elle sera faite suivant les techniques habituelles, mais on aura toujours soin de prélever un fragment de téguments sains pour avoir la bordure de la lésion. Le choix du fixateur n'est pas indifférent. Nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons déjà dit du rôle de l'alcool dans la genèse des aspects pseudo-dyskératosiques (voir I^{re} partie, Chap. II et II^e partie, Chap. VI); nous nous contenterons de conseiller l'emploi du liquide de Bouin dans lequel nous fixons toujours un des fragments des biopsies que nous pratiquons.

L'examen microscopique des préparations, même à un faible grossissement, montrera immédiatement dans presque tous les cas si on a affaire à une dyskératinisation épithéliomateuse.

Evidemment, si la lésion siège au mamelon, on aura déjà pu cliniquement affirmer le diagnostic de maladie de Paget. Mais, il ne faut pas oublier qu'au début ce diagnostic peut être hésitant et c'est précisément le moment où il y a le plus d'intérêt à le faire si l'on espère pouvoir conseiller une thérapeutique non mutilante.

Partout ailleurs, au contraire, l'examen histologique est absolument nécessaire pour affirmer la nature des lésions. Si celles-ci siègent sur la peau et sont de simples taches planes ou à peine surélevées, on les distinguera d'une hyperépidermose simple, telle qu'une verrue plane, par une altération des cellules malpighiennes, minime dans son degré, mais presque générale. Loin d'être normales comme dans la verrue plane, ou hypertrophiées comme dans le lichen plan, elles seront au contraire petites, tassées, désordonnées dans leur disposition. On constatera des altérations de leur protoplasme qui sera œdémateux ; de leurs noyaux, souvent nains ou très grossis, quelquefois déformés, qui seront générale-

ment compris dans un espace clair. On recherchera surtout ces altérations au niveau de la couche granuleuse où elles sont bien apparentes. Dans la couche cornée on trouvera presque partout, mais en nombre très variable, des corpuscules ronds, sans noyau ou nucléés, faciles à voir surtout dans les coupes colorées au bleu de Unna (Darier, 117, p. 465). Enfin, on recherchera l'infiltration lymphocytaire du corps papillaire. Si l'on constate l'existence de toutes ces lésions, le diagnostic de maladie de Bowen s'imposera.

Lorsqu'on se trouvera en présence de lésions cliniques plus prononcées, on se rappellera que sur la peau le véritable diagnostic différentiel des dyskératinisations épithéliomateuses est, ainsi que nous l'avons dit au paragraphe précédent, l'épithélioma granulo-squameux en nappe. Il ne peut d'ailleurs se discuter que cliniquement car histologiquement les lésions sont très différentes. En effet, celui-ci est un épithélioma baso-cellulaire typique. La présence des grains ou des globes nés de la couche basale et formés de cellules qui ont les mêmes caractères histologiques que celles qui forment cette couche, sont caractéristiques. De plus, on trouve toujours, ainsi que nous l'avons déjà dit précédemment (IV^e part., Chap. III), un caractère histologique important : la présence d'une couche mince d'épiderme normal au-dessus des lésions. Les cellules qui la composent sont simplement un peu aplaties. Si, à première vue, la maladie de Bowen peut donner l'illusion d'un épithélioma baso-cellulaire, un examen plus attentif montrera des lésions qui ne se voient jamais dans cette forme de néoplasme : irrégularité des cellules épidermiques, proliférées, altérations de leurs noyaux, conservation relative des filaments d'union, développement des bourgeons interpapillaires et compression des papilles. On peut évidemment rencontrer parfois des cellules en dyskératose dans l'épithélioma granulo-squameux en nappe, mais leur présence ne peut en aucun cas égarer le diagnostic histologique.

Sur les muqueuses nous avons dit que, cliniquement, il était impossible de différencier les dyskératinisations épithéliomateuses de l'érythroplasie. Histologiquement, ce diagnostic est possible quoique la formule histologique de l'érythroplasie

ne soit pas encore fixée. Néanmoins les lésions qui sont données par Darier (123, p. 995) comme les plus constantes : hyperplasie, sans dyskératose, des bourgeons interpapillaires qui sont accrus en largeur et en hauteur et qui sont abrasés superficiellement sont suffisamment caractéristiques. Il reste évidemment certains cas d'interprétation très délicate que M. Civatte (94) rattache à la maladie de Bowen et qui peuvent compliquer singulièrement le problème si on les admet dans le cadre de cette affection. Mais, pour nous, l'affection (ou le syndrome) que l'on désigne actuellement sous le nom d'érythroplasie se terminant par l'évolution d'un épithélioma du type spino-cellulaire doit être distinguée histologiquement des dyskératinisations épithéliomateuses.

Nous n'étudierons pas ici le diagnostic histologique avec les autres affections que nous avons énumérées au paragraphe précédent. On peut les écarter cliniquement et s'il restait un doute, l'examen microscopique le lèverait sans difficulté.

Dans un cas donné, la biopsie permettra de faire également le diagnostic de la forme clinique de dyskératinisation épithéliomateuse en cause.

Darier fait remarquer (119, pp. 180 et 181) que, dans la maladie de Bowen, les lésions sont plus complètes, en ce qu'elles atteignent d'emblée un plus grand nombre de cellules ; elles portent plus sur les noyaux et moins sur l'appareil filamenteux ; elles ne donnent donc pas lieu à une desmolyse avec vacuolisation et à l'érosion de la plaque de la maladie de Paget, mais au contraire à une hyperkératose, avec parakératose et exsudat séreux parenchymateux.

M. W. Carol (82) estime également que l'hyperkératose et la parakératose manquent dans la maladie de Paget, dans laquelle les cellules géantes et les noyaux géants ne sont pas au premier plan. De plus, l'acanthose et l'elongation des papilles n'atteignent pas dans cette affection le même degré que dans la maladie de Bowen. Il insiste également sur le fait que dans celle-ci la structure de l'épiderme est beaucoup plus atypique et irrégulière et que l'acanthose est plus au premier plan.

M. O. Gans (184) pense que les signes donnés comme caractéristiques de la maladie de Bowen par M. Jessner : structure désordonnée de l'épithélium, mitoses nombreuses, œdème plus intra qu'intercellulaire, présence de très grandes cellules épithéliales à noyaux géants massifs et irréguliers, avec de très grands nucléoles et presque toujours entourées d'une vacuole, ne suffisent pas parfois pour délimiter sûrement les deux affections. Il en est de même de l'hyperkératose et de la parakératose. Il reste pour lui des cas douteux impossibles à trancher avec les méthodes actuelles d'examen.

Nous partageons personnellement cette manière de voir de M. O. Gans et nous pensons que, suivant les observateurs, tels cas qui ont été étiquetés maladies de Paget extra-mamelonnaires auraient pu très bien être étiquetés maladie de Bowen et ceci vient à l'appui de l'opinion que nous avons cherché à développer que les deux affections ne sont en réalité qu'une différence de degré d'un même processus histologique de nature épithéliomateuse.

CHAPITRE II

Thérapeutique.

La thérapeutique des dyskératinisations épithéliomateuses est conditionnée par ce que nous avons dit de leur nature. Il est bien évident que s'il s'agit d'emblée d'une néoplasie, tous les traitements opposés habituellement aux affections précancéreuses doivent être rejetés. D'ailleurs, lorsqu'on examine les résultats qu'ils ont donnés dans les cas où on les a employés, on arrive forcément à la conclusion que dans la presque totalité des cas ils ont été insuffisants. On devra donc toujours recourir aux méthodes en usage pour combattre les épithéliomas cutanés. Nous allons les examiner successivement, afin de voir ce que l'on peut attendre de chacune d'elles.

Mais, il nous semble que, dans cette question encore, il faut distinguer la localisation mammaire des lésions qui siègent ailleurs. Ce que nous avons dit précédemment de la gravité de la maladie de Paget justifie cette façon de faire. En effet, le voisinage immédiat sous la lésion cutanée d'une glande embryologiquement et histologiquement très voisine des glandes annexes de la peau qui sont le point de départ du processus néoplasique, fait peser une lourde menace sur l'avenir de la malade. La gravité du pronostic commande dans ce cas de recourir sans attendre à une thérapeutique radicale.

D'autre part, les cas récemment publiés par M. G. Barbier et par nous-même dans lesquels l'évolution profonde fut beaucoup plus rapide que l'extension superficielle, de même que les travaux de Lecène et des auteurs américains qui ont montré l'existence de lésions constantes des canaux galactophores, justifient les interventions précoces.

Nous croyons donc, pour notre part, qu'il faudra toujours envisager à part la thérapeutique de la localisation mamelonnaire. La parenté de la glande sébacée point de départ du néoplasme avec la glande mammaire, la continuité anatomique de ces organes constituent au niveau du sein des facteurs de gravité que l'on ne retrouve pas ailleurs.

Traitement de la maladie de Paget du mamelon.

Nous avons vu dans le premier chapitre de la II^e partie de cet ouvrage les discussions soulevées par le traitement de cette affection. Les premiers auteurs étaient partagés en deux clans : ceux qui estimaient suffisantes les thérapeutiques opposées habituellement aux dermatoses analogues à l'eczéma, ceux qui pensaient qu'il fallait recourir d'emblée aux méthodes habituellement employées contre le cancer.

Il est permis de penser maintenant que les succès enregistrés par les premiers sont dus à des erreurs de diagnostic. Nous savons actuellement que la résistance des lésions cutanées à toutes les thérapeutiques autres que l'ablation ou la destruction est vraiment caractéristique de la maladie de Paget du sein.

Nous savons également que les lésions sont beaucoup plus profondes que ne le pensaient les anciens auteurs. Aussi certaines de leurs méthodes de destruction des lésions cutanées n'ont plus qu'un intérêt historique. Leurs effets sont pourtant tout aussi brillants et rapides que ceux qu'elles donnent dans

les autres formes d'épithéliomas cutanés, d'ulcus rodens par exemple. Mais la récurrence est rapide, ainsi qu'en témoignent les cas de Wickham (542), Duhring et Wile (152), Stowers (491) par exemple.

Les produits employés autrefois pour la destruction de la plaque étaient surtout les caustiques électifs des épithéliomas : la potasse caustique, la pâte de Vienne, la pâte du frère Côme, les pâtes arsénicales, etc... L'acide pyrogallique eut son moment de vogue. Il agissait en même temps sur les phénomènes subjectifs d'après Brocq, Darier, Duhring et Wile, Hallopeau, Wickham. On l'employait en pommade dans les proportions de 10 à 20 gr. de substance active pour 100 gr. d'excipient. L'escarre se cicatrissait très rapidement.

On a encore utilisé comme moyens de destruction les cautérisations au fer rouge, les râclages suivis de cautérisations au chlorate de potasse.

Toutes ces méthodes n'ont plus qu'un intérêt historique.

Il en est de même de toutes celles qui ne visaient qu'à être palliatives : pansements humides, lavages à l'aide de solutés au permanganate de potasse à 1 pour 100, au nitrate d'argent à 1 et demi pour 100, applications de pommades à la lanoline salicylée à 2 pour 100, de pansements siccatifs, antiseptiques, à l'aristol, modificateurs à l'iodoforme, d'emplâtre de Vigo. Tous ces procédés amenaient l'amélioration des surfaces atteintes et favorisaient leur épidermisation momentanée, mais ne pouvaient prétendre à la guérison des lésions.

Le seul et véritable traitement ne peut être que la destruction totale des lésions ou leur ablation large.

On a essayé l'excision au bistouri de la plaque cutanée. Elle a semblé suffisante à certains opérateurs lorsque le sein ne paraissait pas atteint au-dessous d'elle. La guérison obtenue ne fut jamais que temporaire, même lorsque l'excision était large c'est-à-dire comprenait une portion appréciable des tissus sains voisins. Ainsi dans les cas anciens de Vignolo-Lutati (530), de Munro (380) qui la pratiqua un an après le début des lésions cutanées, de M. Dubreuilh (147) et de Stowers (491) qui la firent faire encore plus précocement.

Dupouy (155) estime qu' « au point de vue du résultat opératoire, il semble donc bien s'ensuivre qu'une intervention partielle même pratiquée très près du début de la maladie, reste inefficace. On doit noter aussi l'allure maligne des récidives ».

Le cas récent de M. Bory (58) semble confirmer cette opinion. Mais à la suite de la communication de cet Auteur, DARRIER a déclaré connaître trois malades amputées partiellement depuis plus de deux ans chez lesquelles il n'a pas eu à regretter ce mode d'intervention.

Kreibich (274) ayant fait dans un cas remontant à un an et demi l'excision de la plaque et l'ablation de la portion sous-jacente de la glande constate, à l'examen histologique, la présence d'un néoplasme, ce qui le détermina à faire faire immédiatement la cure radicale avec ablation large du grand pectoral et curage de l'aisselle.

L'excision locale de la lésion du mamelon n'est pas rejetée non plus par Lecène ⁽¹⁾ au début de l'affection. Il fait seulement remarquer qu'étant donné qu'il s'agit presque toujours de femmes très âgées, il est préférable même à cette période d'amputer la totalité du sein, en faisant toutefois simplement l'ablation de la glande, sans enlever les pectoraux ni vider l'aisselle.

Mais, cette façon de faire n'est bonne qu'au début de la maladie. En effet, plus tard, si l'amputation n'a pas compris le grand pectoral et l'évidement de l'aisselle, une récidive est à redouter.

Est-ce à dire qu'une amputation complète, pratiquée dans ces conditions, met définitivement la malade à l'abri ? Si, pour répondre à cette question, on dépouille les observations publiées, cela n'apparaît pas très nettement. C'est qu'il faut là encore faire un triage des cas. Trop souvent l'état de la glande et des ganglions n'est pas publié. Ainsi dans un cas de Karg (255) une récidive survint au bout d'un an, mais on

(1) Thérapeutique chirurgicale de P. LECÈNE et R. LERICHE, Masson, édit., Paris, 1926, t. II, p. 335.

avait noté à l'examen, l'existence de ganglions axillaires appréciables quoique la glande ait paru saine.

De la statistique publiée autrefois par Dupouy (155, p. 73 et 74), il ressort que lorsqu'il n'y avait pas de cancer glandulaire, il n'y eut qu'une récurrence (le cas de Karg rapporté ci-dessus) sur onze opérées suivies ultérieurement, alors qu'au contraire il y en eut six sur treize lorsqu'il existait un cancer glandulaire profond.

Il semble bien que lorsque le processus néoplasique a gagné la glande, le pronostic post-opératoire de la maladie de Paget est celui des cancers du sein en général. Tandis qu'au contraire, il est tout différent lorsque l'affection se borne à l'existence d'une plaque cutanée. Dans ce dernier cas, il est permis d'espérer une guérison définitive après l'amputation suivant la méthode de Halstedt.

Mais, il est possible d'obtenir dans ce cas des résultats identiques par l'emploi d'une méthode moins mutilante. La radiothérapie, à condition d'employer une méthode qui a fait ses preuves, peut guérir définitivement la maladie de Paget.

Les premiers résultats obtenus ne furent guère encourageants pourtant. Tous les cas traités par M. Lenglet (294) en 1909, de même que ceux de Simpson (480), Hartzell (213) nécessitèrent l'amputation. Celui de Gilchrist (192) ne montrait pas de récurrence un an après. Le meilleur résultat fut obtenu par Brocq (294) qui obtint après six séances une guérison qui se maintenait six ans après.

Tous ces cas avaient été traités par les rayons filtrés. Les séances étaient répétées et les doses très faibles. Une malade de M. Lenglet reçut deux séances de 6 H à quatre semaines de distance (rayons N° 7), une autre tous les 21 jours pendant quatorze mois, 19 doses de 5 H ; R 7 B. Une troisième reçut pendant sept mois 11 applications de 5 H qui amènent une guérison apparente, une récurrence au bout de deux mois cède à 5 séances de 6 H. Mais deux mois après une induration profonde reste rebelle à une dose de 6 H et la malade ne voulant pas se résoudre à l'intervention chirurgicale meurt quelques mois plus tard de généralisation viscérale.

La malade de Simpson reçut 2 à 4 séances de 3 à 15 minutes par semaine. Après une demi douzaine de séances il y avait une amélioration manifeste. La guérison apparente fut obtenue en une centaine de séances. Mais un an après la lésion était revenue et il fallut recourir à l'amputation.

Hartzell utilisa sans plus de succès des séances quotidiennes de dix minutes.

Dupouy dans sa thèse (155) rapporte une observation personnelle, Sa malade reçut d'abord une dose de 5 H pendant 25 minutes, puis des doses de 8 H, 6 H à une semaine d'intervalle qui amenèrent une guérison apparente qui se maintint quelques mois. Après un nouveau traitement radiothérapique l'amputation fut jugée nécessaire. Cette observation comporte une étude histologique (biopsie et examen des pièces opératoires).

En somme il n'y avait qu'un cas heureux, celui de Brocq, lorsque Dupouy publia sa thèse. Aussi, tout en espérant un avenir meilleur pour la radiothérapie, il concluait à son impuissance à amener la guérison définitive. Il insistait seulement sur son influence heureuse, sur l'amélioration des lésions cutanées. Elle était pour lui le traitement palliatif de choix (p. 52). Il estimait qu'elle peut guérir pour un temps, parfois assez long, les lésions cutanées. Elle arrête, sinon complètement, du moins dans une large mesure, l'évolution du cancer profond. Mais elle est impuissante à le prévenir. Il préconise une radiothérapie de tout le sein, puissante et fréquente, continuée pendant un certain temps après la guérison apparente et sans période de long repos

En 1919, les conclusions de M. Haret (211) sont beaucoup plus optimistes. Il rapporte trois cas dans lesquels la guérison se maintenait après 10, 9 et 6 ans, deux autres cas en traitement étaient en voie d'amélioration. Tous ces cas avaient été traités par les rayons filtrés (lame d'aluminium d'un millim. d'épaisseur). La première malade avait reçu sur toute la glande 35 séances de 3 H, rayons N° 7 Benoist, la seconde 13 séances, la troisième 34.

Mais ces résultats pourtant encourageants ne sont pas comparables à ceux obtenus par l'emploi de la méthode de M. J.

Coste (irradiation à feu nu, rayons moyennement pénétrants, séance unique). Nous reproduisons ci-dessous in-extenso la note que M. J. Coste a bien voulu nous remettre sur la question. En plus des malades auxquelles elle fait allusion, il y a lieu de se rappeler que plusieurs des malades personnelles dont nous rapportons les observations au chapitre III de la deuxième partie ont été traitées par cette méthode.

« Depuis 1923, j'ai traité 5 maladies de Paget du sein. Avant d'indiquer les modalités de traitement, je vais brièvement résumer les observations de ces malades.

« 1° *Madame S...* m'est adressée le 27 février 1923 par M. le Prof. Nicolas, avec le diagnostic de maladie de Paget du sein. Le début de l'affection remonte à un an à peu près. L'irradiation est faite le même jour. La cicatrisation est totale depuis plusieurs jours déjà en mai 1923.

« Le 31 mars 1924, la cicatrice est parfaite, mais au niveau de sa circonférence et dans le cadran supérieur droit on observe une lésion papulo-squameuse de la grandeur d'une grosse lentille, envahissant la peau saine. J'adresse la malade au Prof. Nicolas qui est d'avis qu'il ne s'agit pas d'une récurrence de Paget, mais d'un néoplasme cutané. L'irradiation de cette petite néoplasie est faite le lendemain. La cicatrisation est obtenue en mai 1924.

« En juillet 1929, soit 6 ans $\frac{1}{2}$ environ après la roentgenthérapie, la malade m'est adressée par le Docteur Bériel avec le diagnostic de néoplasme de la colonne intéressant D-6, D-7, D-8. L'examen clinique le plus complet n'avait pu faire découvrir un néoplasme susceptible de déterminer une métastase vertébrale. L'examen des seins en particulier avait été soigneusement fait. C'est dire que le Docteur Bériel, non prévenu par la malade de la lésion du mamelon présentée et traitée par les rayons X en 1923, n'avait pas eu l'attention attirée par une lésion cicatricielle apparente de l'aréole mammaire. En fait, le mamelon était normal (alors qu'il paraissait avoir complètement disparu avant le traitement), l'aréole non indurée était normalement pigmentée, le sein était tout à fait souple, flasque comme la mamelle d'une femme d'un âge un peu avan-

cé, l'aisselle ne contenant aucune hypertrophie ganglionnaire suspecte. Le sein et l'aisselle étaient donc restés totalement indemnes, du moins cliniquement.

« Je n'insiste pas sur le traitement mixte que j'ai institué contre le foyer vertébral. La guérison locale, d'après l'opinion de M. Bériel avait été obtenue, mais de nouveaux noyaux osseux ont fait leur apparition et quelques mois après, la malade est morte avec une généralisation pleuro-pulmonaire.

« 2° *Mademoiselle Mah...* m'est adressée le 25 juin 1925 par le Prof. Nicolas avec le diagnostic de maladie de Paget du mamelon gauche. Le début remonte à 10 ans environ. Actuellement la malade présente une maladie de Paget typique, le mamelon *semble* avoir disparu. En outre dans l'aisselle on note la présence d'un ganglion de petit volume.

« Irradiation le même jour (25 juin 1925). Cicatrisation de la lésion en septembre 1925. Un an après, le ganglion axillaire ayant augmenté de volume, d'autres ayant fait leur apparition, j'incise l'aisselle (volet) enlève les ganglions rencontrés, puis irradie. La cicatrisation est obtenue en deux mois.

« Cette malade revue en novembre 1930 est toujours en excellente santé. La cicatrice mamelonnaire est souple un peu scléreuse. On trouve dans l'aisselle un ganglion cicatriciel observé quelques mois après le traitement et restant absolument stationnaire.

« 3° *Madame M...* 59 ans. Vue par le D^r Pillon et hospitalisée à l'Antiquaille.

« Cette malade présente une lésion, type de Paget, le sein *semble indemne*.

« L'irradiation est pratiquée le 23 février 1926. La malade quitte le service le 8 juin 1926, cicatrisée depuis plusieurs jours. Le Docteur Pillon apprend fortuitement qu'un mois ou deux à peine après le départ de la Clinique Dermatologique, cette malade a été opérée pour une tumeur du sein, la lésion mamelonnaire étant restée complètement cicatrisée (au moment de l'irradiation, la tumeur mammaire probablement contemporaine a passé inaperçue à cause du très gros volume des seins).

« 4° *Madame C...*, 52 ans, m'est adressée par le Docteur Escalon le 13 mai 1929. Cette malade présente une petite lésion du mamelon qui semble plutôt être un épithélioma cutané qu'une maladie de Paget. L'irradiation est faite, à l'issue de laquelle une biopsie est pratiquée. L'examen histologique (D^{rs} Massia et Rousset) montre une maladie de Paget typique. La cicatrisation a été obtenue dans le délai normal. La malade revue il y a 15 jours (3 janvier 1931) va très bien. La cicatrice est parfaite. Le sein et l'aisselle sont indemnes.

« 5° *Madame V...*, 42 ans. 18 juillet 1930 vient voir le Prof. Nicolas. Depuis longtemps présente une ulcération du mamelon. Le diagnostic clinique confirmé par la biopsie est celui de Paget du mamelon.

« Malgré l'absence de toute tumeur du sein et d'hypertrophie ganglionnaire dans l'aisselle, je n'ai pas ici borné ma thérapeutique à la seule lésion visible. J'ai, en plusieurs champs, fait l'irradiation totale du sein, puis dans une séance ultérieure irradié l'aisselle après incision et dissection de la peau. Après cicatrisation (3 mois) du sein, j'en ai pratiqué l'ablation et ceci plus tôt que je n'ai l'habitude de le faire dans les cancers du sein, la malade désirant regagner le Maroc qu'elle habite. J'ai eu ces jours-ci (12 janvier 1931) de ses nouvelles qui sont excellentes.

« *Technique.* — Je serai bref sur la technique employée et ne m'occuperai que du traitement local.

« On sait que depuis 1920, j'oppose au traitement anti-cancéreux classique, se résumant ainsi :

Utilisation d'une λ pénétrante.

Forte filtration.

Séances multiples en un temps court.

« la technique suivante :

Utilisation d'une λ moyennement pénétrante

Absence de filtre

Séance unique.

« Les 4 premières de ces malades ont donc été traitées d'après ces principes directeurs.

« La dose unique a été comprise entre 3.500 et 4.500 R suivant l'étendue et l'épaisseur des lésions.

« L'intensité atteignait 2 milliampères dans tous les cas ; la tension 60 à 80.000 volts, la distance anti-cathode plan 22 centimètres environ.

« Pas de filtre.

« Une seule séance.

« Il est inutile d'insister davantage sur cette technique pure que j'ai tant de fois indiquée (¹).

« Mais je tiens à appeler encore une fois l'attention sur l'importance des soins consécutifs. Je ne saurais trop souvent répéter qu'un malade irradié a besoin d'être soigneusement pansé, les soins consécutifs étant aussi importants pour le résultat final que l'application correcte du rayonnement.

« Dès la séance terminée, un pansement à la vaseline sera fait pendant 12 ou 13 jours. Puis à partir de ce moment ou plus tard, en tout cas dès que l'érythème tardif apparaîtra, ainsi que l'exulcération de la radio-épidermite, il faudra faire tous les jours :

a) un lavage au sérum physiologique,

b) un pansement avec la pâte suivante (oxyde de zinc-sous-nitrate de Bi à 4 gr. Lanoline, vaseline à q.s. pour 40) étalée en tartine épaisse sur de la gaze. Jamais les pièces de pansement ne doivent adhérer, jamais la lésion ne doit saigner à l'occasion du pansement. Jamais de médicament actif, irritant, ne doit être employé, soit pour le lavage, soit incorporé dans la pâte qui n'est là que pour isoler la lésion du contact de l'air et empêcher l'adhérence des pièces de pansement.

(¹) On trouvera tous les détails d'application de la technique dans le rapport de l'Auteur au *Congrès de 1926 de l'Association pour l'avancement des Sciences* (Lyon), et dans le livre de M. G. GIREL. *La Röntgenthérapie des épithéliomas cutanés et cutanéomuqueux*, par la méthode du Dr J. Coste, Paris, 1926, Masson, édit. Un vol. in-8° de 305 p., 16 fig. en 8 planches hors texte.

« *Le traitement local doit-il seul être mis en œuvre ?*

« Si l'on excepte la malade de l'observation III, qui manifestement présentait en même temps lésion locale et néoplasme du sein, on serait tenté de répondre *oui* à la question posée. En effet, la malade de l'observation I est morte 7 ans après traitement local, de métastases rachidienne et pleuro-pulmonaire, le mamelon bien cicatrisé, le sein et l'aisselle indemnes. La malade de l'observation II présente actuellement encore après 5 ans $\frac{1}{2}$ un état local et mammaire parfaits, un ganglion scléreux dans l'aisselle.

La 4^e malade est en excellent état un an et demi après traitement local.

« Je n'ai donc à enregistrer aucun insuccès local, aucune récidive, aucune atteinte du sein, si elle n'existait déjà.

« Le nombre des malades traitées est bien minime, le délai est bien court pour celle de l'observation IV, mais j'ai l'habitude de voir guérir depuis 1921, dans la proportion de 97 ou 98 % n'importe lequel des cancers cutanés de *quelque variété histologique* soit-il. Il n'y a donc aucune raison majeure pour qu'il en soit autrement dans le cas de Paget du sein. Toutefois, on ne peut assimiler complètement une maladie de Paget à un cancer banal de la peau. Celui-ci guéri, restera guéri, il ne poussera pas en profondeur ; celle-là a beaucoup de chances de ne pas rester localisée, malgré cette apparence de guérison de la lésion locale. Une néoplasie mammaire sera toujours à craindre, un envahissement ganglionnaire sera toujours possible. C'est pourquoi j'estime qu'il convient de traiter cette lésion comme s'il y avait un néoplasme du sein en activité. Dans cette dernière affection, j'obtiens depuis suffisamment longtemps et dans un nombre suffisamment élevé des cas des résultats excellents par la roentgentherapie (à feu nu, rayonnement moyennement pénétrant, une seule séance) appliquée sur la totalité de la glande, complétée par la roentgentherapie de l'aisselle après « *volet cutané* » pour que dans le dernier cas observé, je me sois décidé à appliquer cette technique et à continuer à l'appliquer dans l'avenir.

« J'ajouterai en terminant qu'il y a un an, j'ai traité par cette technique un gros néoplasme du sein consécutif selon toute

apparence à un Paget du mamelon localement guéri pendant 2 ans je crois, après roentgenthérapie locale. La tumeur très volumineuse n'est plus perceptible, ainsi que les ganglions axillaires. Dans quelques mois, je pratiquerai l'ablation simple du sein, d'ailleurs comme toujours ou presque très atrophié. Cette ablation (qui respecte les muscles) faite par surcroît de précautions, paraît devoir être dans les cancers du sein suffisante, après roentgenthérapie d'après la technique que je viens d'esquisser.

« J'ai également eu l'occasion ces derniers temps de me comporter comme dans le cas de l'observation V et ne le regrette pas bien que la lésion mamelonnaire cliniquement diagnostiquée Paget du mamelon ait été étiquetée histologiquement cancer cutané banal ⁽¹⁾. »

La radiumthérapie a également été préconisée dans le traitement de la maladie de Paget. On trouvera dans la thèse de Dupouy (p. 71) un fragment d'une lettre que lui avait adressée Wickham qui se déclarait partisan de cette thérapeutique et qui en réglait l'emploi. M. A. Ambrosoli (7) estime que le meilleur traitement de l'affection est la radiumthérapie. Nous n'avons pas trouvé au cours de nos recherches bibliographiques d'indications précises sur les résultats donnés par l'emploi des émanations du radium, soit sur la plaque-cutanée, soit sur le cancer profond.

Traitement des dyskératinisations éphitéliomateuses extramamelonnaires.

Nous réunirons dans ce paragraphe les localisations extramammaires de la maladie de Paget et les maladies de Bowen de la peau et des muqueuses. Il n'y a pas lieu en effet de les envisager séparément car elles sont justiciables des mêmes traitements.

(1) M. Coste fait ici allusion à notre malade de l'observation X (voir pp. 129-130).

L'indication générale est la destruction des lésions. Toutes les autres thérapeutiques ne peuvent être que palliatives.

On peut pratiquer l'ablation chirurgicale large des plaques, soit par les procédés chirurgicaux ordinaires, soit par l'emploi du bistouri diathermique qui a l'avantage de faire l'hémostase immédiate et d'éviter l'essaimage à distance.

On peut également détruire les plaques par l'un quelconque des autres procédés en usage. Peut-être si elles étaient très limitées pourrait-on recourir à l'électrolyse, au galvano-cautère, ou à l'emploi des caustiques, de l'acide arsénieux par exemple suivant la méthode de Cerny-Trunecek. On pourrait également essayer la diathermo-électro-coagulation. Tous ces procédés ont été utilisés avec succès contre d'autres formes d'épithéliomas cutanés.

Nous avons eu l'occasion de signaler l'emploi du radium en rapportant les observations des auteurs japonais du chapitre IV de la II^e partie et les observations XXVIII et XXXV (III^e Partie, Chapitre II).

La neige carbonique a été utilisée par Bowen pour traiter le premier cas qu'il a observé. Il obtint en deux mois, par ce procédé, la guérison du placard fessier, qui avait été seulement amélioré un an avant à la suite d'un traitement incomplet par la curette et la neige carbonique. Celle-ci donna également d'excellents résultats à M. Danel (109) qui détruisit avec facilité par des applications un peu fortes les points dyskératosiques persistants présentés par son malade.

MM. Lortat-Jacob et Solente (1) ont traité avec succès par la cryothérapie une ulcération de la taille d'une pièce de 2 francs sur la jambe d'un homme de 55 ans. Ils ont utilisé une pression de 1 kgr. 500 pendant 40 secondes à une minute. Plusieurs séances furent nécessaires. Trois biopsies successives permirent de suivre l'évolution des lésions sous l'action du traitement. Les résultats immédiats furent bons, mais comme précédemment M. Danel, les Auteurs n'ont pu les suivre longtemps. D'ailleurs, leur malade n'était pas encore guéri lors-

(1) LORTAT-JACOB et SOLENTE. La cryothérapie, Paris, 1930, Masson, édit., pp. 150-153.

qu'ils ont publié son observation. Ils estiment néanmoins que la maladie de Bowen peut bénéficier de la cryothérapie, mais dans ce cas son action modificatrice sur le tissu néoplasique est plus lente que lorsqu'il s'agit d'un épithélioma basocellulaire.

Mais, à notre avis, le procédé de choix reste pour ces formes comme pour la forme mamelonnaire, la radiothérapie suivant la méthode de M. J. Coste. On l'utilisera contre les lésions épidermiques et s'il le faut contre les ganglions après avoir fait au préalable un volet cutané.

On emploiera la même technique que celle qui a été exposée ci-dessus de façon à faire les mêmes doses (entre 3.500 et 4.500 R). Si l'étendue ou la situation de la lésion l'exige on fera l'irradiation, secteur par secteur à l'aide de localisateurs et de lames de plomb, ainsi que cela a été fait pour plusieurs des malades dont nous avons rapporté les observations.

Les soins que l'on devra donner ensuite sont exactement les mêmes que ceux qui ont été préconisés ci-dessus par M. Coste. Il faudra se rappeler si l'on veut pratiquer une biopsie immédiatement avant ou après l'irradiation, que l'emploi de la teinture d'iode est contre indiqué. Il y a toujours intérêt à attendre que la plaie opératoire d'une biopsie soit bien cicatrisée avant de faire le traitement. Tous ces détails ont leur importance pour le bon résultat final.

Les adénopathies satellites ou les récidives ganglionnaires seront traitées par la roentgenthérapie suivant la même technique, après que l'on aura pratiqué le volet cutané nécessaire.

Nous ne croyons pas qu'une autre méthode thérapeutique puisse actuellement prétendre à des résultats comparables, tant pour la parfaite destruction de la néoplasie, que pour la qualité et la beauté des cicatrices.

CONCLUSIONS

On peut séparer du groupe des maladies dites dyskératosiques ou plus communément *dyskératoses* deux affections : la maladie de Pâget et la maladie de Bowen, qui ont entre elles des affinités cliniques et histologiques telles, que dans certaines de leurs localisations, le diagnostic entre les deux est, sinon impossible, tout au moins très difficile.

Ces deux maladies dites classiquement précancéreuses sont en réalité d'emblée des épithéliomas cutanés. Mais ce sont des formes particulières du cancer primitif de la peau.

Nous proposons donc de les désigner par le terme de *dyskératinisations épithéliomateuses* pour marquer le caractère qui a d'abord frappé les observateurs : la dyskératose ou mieux la *dyskératinisation*, qui est le fait le plus saillant à l'examen histologique.

L'étude de leur évolution, celle de la structure microscopique des lésions, celle de la structure normale de certaines régions du corps qui sont leurs lieux d'élection, nous incitent à penser que dans les deux affections qui constituent ce groupe le point de départ du cancer est le même.

Le développement se fait à partir des glandes sébacées, non annexées à un follicule pileux, glandes qui sont spéciales à certaines régions dans lesquelles on trouve même, chez les sujets âgés, des aspects histologiques spéciaux qui rappellent la dyskératose observée dans les dyskératinisations épithéliomateuses.

On ne peut admettre ni pour l'une, ni pour l'autre des deux affections l'hypothèse de l'émigration intra-épidermique de cellules cancéreuses venues d'un néoplasme sous-jacent. L'étude des localisations extramammaires de la maladie de Paget, de même que celle des formes muqueuses de la maladie de Bowen, infirment cette hypothèse.

Elle est également contredite par l'examen histologique de l'envahissement épidermique par cancer sous-jacent. Les aspects observés dans ce cas sont totalement différents.

Les modifications observées dans l'épiderme et qu'on a prétendu être des envahissements épidermiques par des cellules issues d'un cancer sous-jacent sont des aspects normaux de l'épiderme de certaines régions.

Ce sont ces aspects en apparence anormaux, mais en réalité normaux de l'épiderme d'après ce que nous venons de dire, ou bien le point de départ spécial du néoplasme qui donnent aux lésions des dyskératinisations épithéliomateuses, leur aspect histologique si particulier.

L'épithélioma pagétoïde, cliniquement voisin des dyskératinisations épithéliomateuses et qu'on a tenté de leur rattacher est un épithélioma baso-cellulaire. Il appartient donc à un autre groupe de cancers de la peau.

La conclusion pratique est qu'en présence d'une dyskératinisation épithéliomateuse, on doit appliquer immédiatement le traitement le plus efficace des cancers de la peau : la radiothérapie. Le traitement doit être d'autant plus précoce que la localisation est plus voisine d'une glande sous-jacente d'origine épidermique. Le maximum de gravité s'observe au sein dans la maladie de Paget du mamelon.

Vu :
Le Doyen,
J. LÉPINE.

Le Président de la Thèse,
J. NICOLAS.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 5 Janvier 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

A

- 1 ABRAHAMSON. — Paget's disease. *The Journal of cutaneous diseases*, 1907, XXV, p. 187.
- 2 ADAMSON H. G. — On the nature of rodent ulcer : its relations hip to epithelioma adenoïdes cysticum of Brooke and to other tricho-epitheliomata of benign nævoid character ; its distinction from malignant carcinoma. *The Lancet*, 1914, t. I, p. 810 à 814, 9 fig.
- 3 ADAMSON. — Multiple superficial rodent ulcer : possible embryonic sweat-duct origin. *Dermat. Soc. London*, oct. 1922.
- 4 ALCOCK R. — A case of Paget's disease of the nipple, *The Lancet*, 1901, t. II, n. 847, 1 fig.
- 5 ALDRIDGE, Norman. — Paget's eczem of the nipple. *The British Medical Journal*, 1911, 16 sep., p. 620.
- 6 ALEXANDER, Arthur. — Carcinomentwicklung auf psoriatischer basis. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 129 Band, 1921, p. 5 à 13.
- 7 AMBROSOLI, G. — Morbi di Paget (Paget's disease of the nipple). *L'Ospedale Maggiore*, 1915, es. III, p. 383 à 398.
- 8 ANDERSON, Mac Call. — Note on Paget's disease of the nipple. *Glasgow medical journal*, XVIII, octobre 1882, p. 240.
- 8 bis ANDERSON, Mac Call. — Case of Paget's disease of the nipple. *Glasgow Medical journal*, 1892, vol. 38, p. 132 à 134.
- 9 ANDO. — Sur la maladie de Paget. Avec l'exemple d'un cas avec étude histologique. *Revue de Dermatologie et d'Urologie*, t. 14, janvier 1914, n° 2, p. 29 (en japonais).

- 10 ARCHIBALD. — A case of Paget's disease associated with carcinomatous infiltration of the breast of a male native of the Sudan. *Ameri. Journ. of Tropic. med.*, 1922, II, n° 2, p. 133-137.
- 11 ARND, Willi. — Über die Pagetsche Erkrankung der Brustwarze. *Virchows Archiv für pathologische anatomie und physiologie*, 1926, 261 Band, Heft 3, p. 700 à 731, 2 fig. en coul.
- 12 ARNDT. — Praecanceröse Dermatoze an der Mamille. *Zbl. f. Haut und Geschlechtskrh.*, 1921, I, p. 394.
- 13 ARZT, L. — Paget's disease. *Zentralbl. f. Haut und Geschlechtskrh.*, 1924, IX, p. 168.
- 14 ARZT, L. et BIACH. — Morbus Bowen. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, Bd. 148, 1925, p. 636 à 641.
- 15 ARZT, L. et KREN, O. — Die Paget disease mit besonderer Berücksichtigung ihrer Pathogenese. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, Bd. 148, 1925, p. 284 à 312, 7 fig. dans le texte.
- 16 ASAH. — Über die Pagetsche Krankheit. Dermato-Urologische Gesellschaft zu Fukuoka, 25 avril 1914. *Japanische Zeitschrift für Dermatologie und Urologie*, sept. 1914, p. 895.
- 17 ASCHOFF. — Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Iéna, 1923, Bd. II, p. 926.
- 18 ASSELBERGS. — Deux cas de maladie de Paget. *Presse Médicale Belge*, 1901, n° 2, p. 17 et 18.
- 19 ASSELBERGS. — Un cas de maladie de Paget. *Presse Médicale Belge*, LVII, 1905, p. 1050.
- 20 ATLEE, Walter, F. — « Paget's disease » question of priority. *American Journal of the Medical Sciences*, April 1884. Refer: *Glasgow Medical Journal*, t. XXI, 1884, p. 475 et 476.
- 21 AUDRY, Ch. — Note sur un cas de maladie de Paget. Dermatite érosive du mamelon sur carcinose du sein. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 3^e série, t. VII, 1896, p. 644 à 649.
- 22 AUDRY, Ch. — Sur un cas d'épithéliomatose de Paget à forme pigmentaire. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 4^e série, t. VII, 1906, p. 529 à 535.

B

- 23 BABES, A. — Un cas de maladie de Bowen en foyers multiples. *Bulletin de la Société Roumaine de Dermatologie et de Syphiligraphie*, t. I, fasc. I, Séance du 13 janvier 1929, p. 52 à 55, 1 fig.
- 24 BABES, A. — Deux cas d'épithéliomas pagétoïdes. *Bulletin de la Société Roumaine de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, t. I, fasc. II, mars-mai, p. 98 à 102, 1 fig.
- 25 BACK. — Ein Fall von präcanceröser Dermatoze Bowen. *Dermatologische Zeitschrift*, 1924, Bd. 42, p. 266.
- 26 BALINA. — Bowensche Dermatoze mit Krebsiger Entartung. *Revista Dermatol. Argentina*, 1923, X, p. 145.
- 27 BANTI, G. J. — Parasiti nella malattia des Paget. Nota preliminare. *Le Sperimentale*, XLVIII, n° 7.
- 28 BARBER. — Case of basal-celled carcinoma of the back, following a mole (Pagetoid epithelioma of Darier). Réf. in *Zentralbl. f. Haut und Geschlechtskrh.*, 1927, XXII, p. 379.
- 29 BARBIER, G. — Epithéliome métatypique superficiel en nappe de la région ano-fessière, d'aspect clinique pagétoïde, histologiquement bowenoïde. *Marseille Médical*, 65^e année, 1928, 2^e semestre, p. 1 à 14.
- 30 BARBIER, G. — Maladie cutanée de Paget à son début. Epithéliome canaliculaire sous-jacent. *Bulletin de la Soc. Franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1927, p. 150 à 159.
- 31 BARBIER, G. — Maladie de Paget du mamelon à son début, avec participation des canaux galactophores sous-jacents. Co-existence d'un cancer mammaire profond. *Bulletin de la Soc. Franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 7, juillet, p. 649 à 652.
- 32 BARBIER, G. — Erythroplasie buccale dyskératosique avec début d'épithéliomatisation. *Troisième Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française*, Bruxelles, 25-28 juillet 1926. Procès verbaux des séances, p. 114 à 123, 2 fig. Bruxelles, 1926, Imp. Médicale et Scientifique.
- 33 BARDAZZI, D. — La malattia del Paget. *Giorn. ital. del mal. ven. e della pelle*, mai 1890.
- 34 BARGUES. — Maladie de Paget du sein. *Bulletins et Mémoires de la Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux*, 1909, p. 374 à 377.

- 35 BARLING, Gilbert. — Carcinoma of breast following eczema of nipple. *Trans. of pathol. soc. of London*, 1890, vol. XLI, p. 219 à 221.
- 36 BAUBY. — Un cas de maladie de Paget. *Toulouse Médic.*, IV, 1902, p. 65.
- 37 BAUM. — Paget's disease. *Berliner dermatologischen Gesellschaft in Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1912, Bd 112, p. 123.
- 38 BAUMGARTNER. — Maladies de la mamelle, Tome XXIII du *Nouveau Traité de Chirurgie* de Le Dentu et Delbet, Paris, 1913, Baillière, édit. p. 305 à 309.
- 39 BEAUSSENET et BENDER. — Un cas de maladie de Paget du mamelon. *Bull. soc. anatom. de Paris*, LXXVII, 1902, p. 419 à 423.
- 40 BÉGOUIN et PETGES. — Un cas de maladie de Paget. Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux, mai 1909, *Gazette hebdomadaire des sciences médicales*, 1909, N° 32, p. 379.
- 41 BEJARANO, J. — Formas superficiales de los epitheliomas cutaneos. *Congreso Internacional Monografico de Cancer de la Piel*, Barcelona, 28-29-30 de Octubre de 1929, Tip. Occitania Mallorca, 410, volumen primero, p. 69 à 83.
- 42 BELOT, J. — Traité de Radiothérapie, 1905.
- 43 BELOT, J. — Treatment of Paget's disease by radiotherapy. *Arch. Røntg. Ray.*, 1907-1908, XII, p. 67 et 70.
- 44 BELOT, J. — Roentgen Kongress, Berlin, 1907, Band 3.
- 45 BENDER, X. et VAUDESCAL, R. — Note sur trois cas de maladie de Paget du mamelon. *Bull. de la Soc. d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, t. XVII, 1914, p. 489-490.
- 46 BENJAMINS, C. E. — Paget's disease of the nipple. *Nederlandsch tijdschr. v. geneesk.*, 1898, n° 34, p. 914.
- 47 BERNHARDT. — Ein Beitrag zur Kenntnis der Bowenschen Krankheiten. *Przegląd. dermat. J. G.*, 1926, XXI, n° 1, p. 13.
- 48 BESNIER E. et DOYON, A. — Epithélioma eczématoïde de la mamelle. Paget's disease of the nipple ; des coccidies ou des figures coccidiennes dans les épithéliomes. Appendice à la traduction du *Traité des Maladies de la peau*, de M. Kaposi, Paris, 1891, Masson, édit., t. II, p. 658 à 664.

- 49 BESNIER, BROCC et JACQUET. — La Pratique Dermatologique, Paris, 1900-1904, Masson, édit., 4 vol.
- 50 BESNIER, E. et HALLOPEAU, H. — Sur une néoplasie ulcéreuse de la région inguinale (espèce morbide nouvelle). *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, IV^e série, t. III, 1902, p. 223 à 225.
- 51 BLOCH, Bruno. — Les Nævocarcinomes. *Deuxième Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française*, Strasbourg, 25-26-27 juillet 1923, Masson, édit., 2 vol., t. I, p. 121 à 145.
- 52 BLOCH. — Bowensche Dermatose, histologische Veränderungen unter dem Klinischen Bild der Kraurosis und Leukoplakia vulvæ. *Zentralb. für Haut und Geschlechtskrh.*, 1927, XXI, p. 42.
- 53 BLOCH, B. — Zum Begriff und wesen der Präkankeroze. *Dermatol. Wochenschr.*, XCI, n° 32, 9 août 1930, p. 1164.
- 54 BLOODGOOD, J. C. — Paget's disease of the female nipple. A Preventable disease curable its early stages : A study of thirty cases. *Archiv of Surgery*, 1924, VIII, p. 461.
- 54 bis BOAS. — *Danske Dermatol. Ver., Versammt.*, März 1919.
- 54 ter BOAS. — Paget's disease. *Dänische dermatologische Gesellschaft*, sitzung vom 27 november 1929.
- 55 BORMANN. — Ein Beitrag zur Pagetschen Krankheit der Brustdrüse. Diss. Berlin, 1917.
- 56 BORREL. — Sur la signification de figures décrites comme coccidies dans les épithéliomes. *Archives de médecine expérimentale*, 1^e série, t. II, 1890, p. 786.
- 57 BORST. — Sur la possibilité d'une extension intraépidermique étendue des cancers de la peau. *Verhandlungen der Deutschen path. Gesellsch.*, 7 tag., 1904.
- 58 BORY. — A propos d'un cas de maladie de Paget du mamelon. Opération limitée : récidence intra-glandulaire. *Bulletin de la Soc. Franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 4, avril 1928, p. 327 à 329, et *Le Bulletin Médical*, n° 39, 12-15 sept. 1928, p. 984.
- 59 BOSELLINI. — Bowen's disease. *Procedings of the Royal Society of Medicine of London*, Section of Dermatology, sept. 1925, p. 57.

- 60 BOSELLINI, P. L. — Sul morbo di Bowen e similari. *Dermatol. Wochenschrift*, XCI, n° 32, 9 août 1930, p. 1173.
- 61 BOWEN, J. F. — Precancerous dermatoses. A study of two cases: chronic atypical epithelial proliferation. *The Journal of cutaneous diseases*, 1912, may 30, p. 241.
- 62 BOWEN, J. F. — Precancerous dermatoses. *The Journal of cutaneous diseases*, 1915, XXXIII, p. 787.
- 63 BOWEN, J. F. — A sixth cases of a type recently described. *The Journal of cutaneous diseases*, décembre 1915.
- 63 bis BOWEN, J. F. — Precancerous dermatoses : the further course of two cases previously reported. *Archives of Dermatology and Syphilology*, january, 1920.
- 64 BOWEN, J. F. — Superficial malignancies. *American journal of röntgenol. and radium Ther.*, 1922, IX, p. 255-259.
- 65 BOWLBY, Anthony. — Thirteen cases of Paget's disease of the nipple, with special reference to the causation of the malady by Psorosperms. *British Medical journal*, 1891, t. I, may 16, p. 1070, et *Medic. Chir. Transact.*, LXXIV, 1890-1891, p. 341.
- 66 BROCCQ, L. — De la maladie de Paget du mamelon. *Journal de Médecine de Paris*, 1884, t. I, p. 871
- 67 BROCCQ, L. — Revue de Dermatologie. Analyses in *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, t. IV, 1883, p. 669 à 675, *idem*, t. V, 1884, p. 574 à 579.
- 68 BROCCQ, L. — *Traité élémentaire de Dermatologie pratique*, Paris, 1907, O. Doin, édit., 2 vol.
- 69 BROCCQ, L. — *Précis-Atlas de pratique dermatologique*, Paris, 1921, O. Doin, édit.
- 70 BRODERS, Albert, Cormpton. — Squamous-cell epithelioma of the skin. A study of 256 cases. *Ann. of Surgery*, 1921, 73, n° 2, p. 141-160.
- 70 bis BROERS. — *Nederlandsch tijdschr. van. geneesk*, 1923.
- 71 BROOKE et SAVATARD. — Paget's disease of the breast (two cases). *British Journal of dermatology*, 1914, XXVI, p. 30.
- 72 BRUUSGAARD, E. — On precancerous conditions and skin cancers. *Acta dermato. venereologica*, 1922, vol. III, p. 345.

- 73 BRUUSGAARD, E. — Multiple Haut Karcinose und Bowens präcarcinomatöse Krankheiten. *Norsk magaz. f. laegevidenskaben*, Jg. 1926, p. 87.
- 74 BUMAN, M. de. — Über multiple Basalzelleepitheliome der Rumpfhaut (In einem Fall hemilateral gelegen mit Kron-talateraler bandegewebiger hyperplasie des Beines). *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 141 Bd., octobre 1922, p. 212 à 224, 3 fig.
- 75 BUNCH. — A case of Paget's disease of the nipple. *British Journal of Dermatology*, 1914, XXVI, p. 326.
- 76 BURNIER et REJSEK. — Un cas de maladie de Paget. *Bulletin de la Soc. Franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1924, p. 103.
- 77 BUSCH. — *Langenbeck's Archiv*, Bd. XXI, p. 673.
- 78 BUSCHKE. — Paget's disease oder Bowensche Dermatose am Penis. *Zentralblatt f. Haut und Geschlechtskrh*, 1925, 17, p. 620.
- 79 BUSCHKE. — Bowensche Dermatose. *Zentralblatt f. Haut und Geschlechtskrh.*, 1927, 21, p. 555.
- 80 BUTLIN, Henri, Trentham. — On the minute anatomy of two breasts, the areolæ of which had been the seat of long-standing eczema, Royal Medical and Chirurgical society, *The Lancet*, 15 janvier 1876, p. 92, et *Medico-chirurgical transactions*, seconde série, t. LIX, 11 janvier 1876, p. 108.
- 81 BUTLIN, H. T. — On the minute anatomy of two cases of carcinoma of the breast preceded by eczema of the nipple and areola. *Medico-chirurgical transactions*, vol. LX, 23 janvier 1877, p. 153 à 160, 9 fig. en une planche hors texte.

C

- 82 CAROL, W. L. L. — Über carcinosis cutis multiformis (verrucosa) (sog. Dermatosi præcancerosa Bowen). *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 152 Band, 1926, p. 684 à 707.
- 83 CAROL. — Einige besondere Fälle von Hautkrebs. *Nederlandsch Tijdschr. van geneesk*, Jg. 70, 1926, n° 14, p. 1583.
- 84 CAROL — Ziekte van Bowen. *Nederlandsch Tijdschr. van geneesk*, 1927, n° 7, p. 908.

- 85 CARRERAS, Antonio. — Terapeutica de los procesos precancerosos. *Congreso Internacional Monografico de Cancer de la Piel*, 28-29-30 de octubre de 1929, Barcelona, Tip. Occitania, Mallorca, 410, volumen primero, Ponencias, p. 50 à 64.
- 85 bis CAYLOR, Harold, D. — Paget's disease of the nipple and adenocarcinoma of the breast. Report of a case. *Surg. clin. N. Amer.*, 1929, IX, pp. 951-956.
- 86 CEDERCREUTZ, Axel. — Paget's Krankheit (?) *Finska läkarsällskapets handlingar*, janvier-februar, 1922, 61-64.
- 87 CHALOT. — Cancer de l'aréole et du bout du sein simulant un eczéma. *Gaz. hebdomadaire de Montpellier*, 1883, et *Comptes rendus de la Soc. de Méd. et de Chir. pratiques de Montpellier*, 1882-1883, p. 7 à 10.
- 88 CHARGIN. — Precancerous dermatosis ? Xeroderma pigmentosum ? *Archiv of dermatology and syphilol.*, 1921, n° 1, p. 94-95.
- 89 CHARTERIS. — On the changes in the mammary gland preceding carcinoma. *Journ. of Pathol. and Bacteriol.*, janv. 1930, t. XXXIII, n° 1, p. 101, 18 fig.
- 90 CHEATLE, L. — Paget's disease of the nipple. *Medical Press*, 19 décembre 1906.
- 91 CHEATLE. — Paget's disease of the nipple. *The British Journal of Surgery*, oct. 1923, p. 295.
- 92 CHEATLE, G. Lenthal. — Paget's disease of the nipple. *The British Journal of Surgery*, octobre 1924, vol. XII, n° 46, p. 284 à 306, 7 fig.
- 93 CIVATTE, A. — Un cas de maladie de Paget de l'aisselle avec cancer (Le cancer nœvo-carcinoïde de la maladie de Paget). *Bulletin de l'Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, t. XVII, 1928, p. 297 à 314.
- 94 CIVATTE, A. Les formes baso-cellulaires de la maladie de Bowen. *Congreso Internacional Monografico de Cancer de la Piel*, Barcelona, 28-29-30 de octubre de 1929, Tip. Occitania, Mallorca, 410, volumen segunda, p. 518 à 524.
- 95 CHLENOFF. — O Paget' ovoï boliezni. *Khirurgia Mosk.*, 1903, t. XIV, p. 339-382.
- 96 CLARKE, J. J. — A note on two cases of Paget's disease of the skin. *Trans. of the Pathol. soc. of London*, vol. XLVII, 1897, p. 219.

- 97 CLEATLE. — *Med. Press and Circular*, 1906, p. 669.
- 98 CLÉJAT et ESPINASSE. — Maladie de Paget. *Journal de Méd. de Bordeaux*, 1905, p. 418.
- 99 COLCOTT, Fox, et MAC LEOD. — A case of Paget's disease of the umbilicus. *British Journ. of dermatology*, février 1904, p. 41.
- 99 bis CORNEL. — Extra mammary Paget's disease of the face New-York Acad. of Med. Sect. of Dermatol. a. syphilis, 4 décembre 1928. *Arch. of Dermat.*, 1929, 19, p. 847-848.
- 100 CORNIL. — Tumeurs du sein, Paris, 1908, Alcan, édit.
- 101 DA COSTA, jr. Antonio F. — Praecarcinomatose Veränderungen der Haut Behandlung und Heilung (Radium). *Brajer med.*, t. 2, 1921, n° 12, p. 163.
- 102 COVISA, Jose, Sanchez. — Morfologia del precancer. *Congreso Internacional Monografico de Cancer de la Piel*, 28-30 de octubre de 1929, Barcelona, Tip. Occitania, Mallorca, 410, volumen primero p. 9 à 20.
- 103 COVISA et PINEDA. — Bowensche präcanceröse dermatose. *Acta dermo. syphilogr.*, Jg. 14, n° 4, p. 332.
- 104 CROCKER, R. — Paget's disease affecting the scrotum and penis. *Trans. Pathol. society of London*, vol. XL, 1889, p. 187-191, une planche en couleurs et une en noir.
- 105 CROCKER, R. — Paget's disease of the nipple. *Diseases of the skin*, p. 1004.
- 106 CROCKER, R. — A case of paget's disease of the scrotum. *British journ. of dermatology*, 1907, XIX, p. 434.
- 107 CROSTI. — Morbo di Bowen dell'addome. Congrès de Milan. *Giornale italiano di Dermatologia e sifilologia*, vol. LXX, fasc. 5, octobre 1929, p. 1229.
- 107 bis CROSTI. — Osservazioni sulla dermatosi precancerosa di Bowen e gli epiteliomi tipo pagetoide di Darier. *Giornale italiano di Dermatologia e Sifilologia*, vol. LXIX, n° 3, juin 1928, p. 1054.

D

- 108 DAMBRIN et CLERMONT. — Un cas de la maladie de Paget du sein. *Toulouse Médical*, 1906, p. 139-141.

- 109 DANEL. — Dyskératose de Bowën. Dégénérescence cancéreuse locale et ganglionnaire. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, VI^e série, t. IV, n^o 8-9, août-sept., p. 529 à 535.
- 110 DANEL. — Maladie de Paget du mamelon et cancer du sein. *Journal des sciences médicales de Lille*, 1910, t. 2, p. 615 et 1911, t. I, n^o 17, 29 avril, p. 385 à 397.
- 111 DARIER, J. — Sur une nouvelle forme de psorospermosse cutanée ou maladie du mamelon de Paget. *Bulletin Médical*, 19 avril 1889, p. 489, et *Comptes rendus des séances de la Soc. de Biologie*, 1889, p. 294 à 296.
- 112 DARIER, J. — La maladie de Paget. Le Musée de l'hôpital St-Louis, 1897, J. Rueff, édit., fasc. 28.
- 113 DARIER, J. — Les affections précancéreuses de la peau et des muqueuses. *Bull. de l'Ass. Franç. pour l'étude du cancer*, t. I, 1908, p. 59.
- 114 DARIER, J. — Les cancers de la peau et du sein. *Journal des Praticiens*, août 1909, n^o 33, p. 517 à 520.
- 115 DARIER, J. — Des nævocarcinomes. *Bull. de l'Ass. Franç. pour l'étude du cancer*, t. VI, 1913, p. 145.
- 116 DARIER, J. — Grundriss der Dermatologie. *Deutsche Uebersetzung von Zwick*, Berlin, 1913. J. Springer, édit. Remarques et additions de J. Jadassohn.
- 117 DARIER, J. — La dermatose précancéreuse de Bowen, dyskératose lenticulaire et en disques. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, t. V, 1914-1915, p. 449 à 471.
- 118 DARIER, J. — Le cancer de la dermatose de Bowen. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 3^e série, t. LXXXIII, 1920, p. 464.
- 119 DARIER, J. — Le cancer des dyskératoses. *Bull. de l'Ass. Franç. pour l'étude du cancer*, 1920, t. IX, p. 169 à 187, 9 fig.
- 120 DARIER, J. — Le cancer de la dermatose précancéreuse de Bowen. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1920, 6^e série, t. I, p. 49 à 61, 3 fig.
- 121 DARIER, J. — Modes de début des cancers de la peau et de la bouche. Comment éviter ces cancers. *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, t. 92, V^e série, 1921, p. 247 à 259.
- 121 bis DARIER, J. — Atlas du Cancer, F. Alcan, édit., Paris, 1922, juin, pl. III. B.

- 122 DARIER, J. — Note sur la dyskératose en particulier dans la « Maladie de Paget ». *Bull. de la Soc. Franç. de Dermatol. et de Syphiligraphie*, 1925, n° 3, mars, R. S. p. 1 à 6.
- 123 DARIER, J. — Précis de Dermatologie, Paris, 1928, Masson, édit., 4^e édit.
- 124 DARIER, J. — Les cancers de la face et de la bouche. Comment ils commencent. Comment s'en préserver. *Le Monde Médical*, n° 765, 1^{er} février 1930, p. 65 à 73.
- 125 DARIER, J. et COUILLAUD, P. — Sur un cas de maladie de Paget de la région périnéo-anale et scrotale. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 3^e série, t. IV, 1893, p. 33 à 39.
- 126 DARTIGUES et MIRCOUCHE. — Un cas de dyskératose lenticulaire en disque localisée au vagin ou dermatose précancéreuse de Bowen. *Bulletin de la Soc. de Médecine de Paris*, 1926, p. 256 à 258.
- 126 bis DAVIES. — Bowen's disease. *Proceedings of the Royal Society of Medicine, Section of Dermatology*, vol. XX, n° 10, octobre 1927, p. 111.
- 127 DAVIS. — Paget's disease of the glans penis. *Journ. of cutan. dis.*, 1910, 28, p. 412.
- 128 DAVIS, Haldin. — A case of Paget's disease of the nipple. *Roy. Society of Medic. London*, 17 octobre 1912. Dermat. séct. 5.
- 129 DAWSON. — Paget's disease of the breast. Derm. Soc. of G. B. 24 avril 1907. *British journ. of Dermat.*, juin 1907, p. 203.
- 130 DELBANCO. — Zur Bowenschen Krankheit. *Dermatologische Zeitschrift*, oct. 1925, p. 134.
- 131 DELBANCO. — Pagetsche Krankheit. *Zentralbl. f. Haut. und Geschelchetskrh.*, 1926, 18, p. 16.
- 132 DELBET, P. — Maladie de Paget, in *Traité de Chirurgie de Duplay et Reclus*, Paris, 1898, Masson, édit., t. V, p. 870 à 874.
- 133 DELBET et MENDARO. — Les cancers du sein. Paris, 1927, Masson, édit. Un vol. in-8 raisin de 343 p.
- 134 DEPAGE. — Contribution à l'étude des tumeurs malignes du sein, pseudo maladie de Paget. *Annales de la Soc. belge de Chirurgie*, n° 3, 1894.
- 135 DIDAY, P. — Nouvelles contributions à la maladie de Paget. *Lyon Médical*, t. LXIV, 1890, p. 579 et suiv., et 612 et suiv.

- 136 DIETRICH, H. — Über beginnenden Paget Krebs und über ekzem bei carcinoma der mamma. *Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges.*, 1914, XVII, p. 329.
- 137 DIWAWIN. — Ein Fall von Pagetscher Krankheit. *Monatsh. f. Dermat.*, 1909, XLIX, p. 41.
- 138 DOBKEVITCH, Olga, Sophie. — Contribution à l'étude de la maladie de Paget du sein. Thèse de Méd. Paris, 1926, Arnette, édit. Un vol. in-8 de 52 p., 6 fig. en 2 pl. hors-texte.
- 139 DOBKEVITCH, Sonia. — Un cas de maladie de Paget du sein. Société anatomique de Paris, 3 mars 1927, in *Annales d'Anatomie pathologique*, t. IV, 1927, p. 316 à 318.
- 140 DOBKEVITCH, S., MOULONGUET, P. et NAHAN. — Evolution d'une maladie de Paget du sein traitée par la radiothérapie. Société anatomique de Paris, 3 novembre 1927, in *Annales d'Anatomie pathologique*, t. IV, 1927, p. 927 à 931.
- 141 DRAKE et WHITFIELD. — Paget's disease of the vulva. *The British journ. of Dermatology and Syphilis*, vol. XLI, n° 5, mai 1929, p. 177, 11 fig.
- 142 DUBOIS, Havenith. — *La Policlinique*, 1893, n° 5.
- 143 DUBOIS, Havenith. — *Presse Médicale Belge*, 1900, p. 736-739.
- 144 DUBOIS, Havenith. — *Presse Médicale Belge*, 1901.
- 145 DUBREUILH et MAGINEL. — Un cas de dermatose précancéreuse de Bowen suivie de cancer. *Bull. de la Soc. Franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1927, p. 130.
- 146 DUBREUILH. — Un cas de maladie du sein de Paget. *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 1908, XXIV, p. 405.
- 147 DUBREUILH. — Un cas de maladie du sein de Paget. Société de médecine de Bordeaux, 25 novembre 1892, in *Mémoires et Bulletin de la Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux*, Année 1892, p. 647 à 652.
- 148 DUBREUILH. — Paget's disease of the vulva. *The British journal of Dermatology*, novembre 1901, n° 157, vol. 13, p. 407 à 413.
- 149 DU CASTEL. — Maladie de Paget. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 3^e série, t. VI, 1895, p. 1015.
- 150 DUCREY. — La dermatosi precancerosa del Bowen. Studio clinico ed istopatologico, Roma, 1923, Tipografia delle cartiere

centrali. Un vol. de 152 p., XVI pl. hors-texte en noir et en couleurs.

- 150 bis DUFKE. — Ueber einen letal verlaufenen Fall von Morbus Bowen. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, Bd. 156, fasc. 2, août 1928, p. 424.
- 151 DUHRING, L. A. — Two cases of Paget's disease of the nipple. *The american journal of the medical sciences*, juillet 1883, LXXXVI, p. 116 à 120.
- 152 DUHRING, L. A. et WILE, H. — On the pathology of Paget's disease of the nipple. *The American journal of medical sciences*, july 1884, article X.
- 153 DUNCAN. — *Intercolon. M. J. Australas*, 1908, p. 420-423.
- 154 DUNET, Ch. — Epithélioma dyskératosique de la glande mammaire d'origine dysembryoplasique. *Bull. de l'Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, 1922, t. XI, p. 420 à 426.
- 155 DUPOUY, F. R. M. — Maladie de Paget (du sein). Evolution pronostic et traitement. Thèse Méd. Bordeaux, 1909-1910, n° 43, in-8°, 102 p.

E

- 156 EDDOWES. — Ulcus Rodens superf. The Dermato. Soc. of Gr. Brit. and Ireland, in *British Journal of cutaneous diseases*, 1906, p. 44.
- 157 EHRHARDT, O. — Ein Fall von Paget's disease. *Dermatologische Zeitschrift*, 1900, VII, p. 128.
- 158 ERHARDT, O. — Uber Paget's disease. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 1900, t. 54, p. 312.
- 159 ELBOGEN, G. Ad. — Zur Kenntnis von Paget's disease of the nipple. *H. Chiaris Festschrift*, 1908.
- 160 ELDER, John, M. — Atrophic scirrhus of one mammary gland associated with Paget's disease of the nipple on the opposition side. *Montreal Medical Journal*, vol. 32, p. 872.
- 161 ELIASCHEFF, Olga. — Un cas d'épithélioma pagétoïde de la région abdominale. *Congrès des Dermatologistes et des Syphiligraphes de langue française*, 6, 7, 8 juin 1922, Paris, Masson, édit., p. 137.

- 162 ELIASCHEFF, Olga. — De l'épithélioma pagétoïde. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, VI^e série, 1923, n^o 7, juillet, p. 433 à 444, 5 fig.
- 162 bis ELIASCHEFF, Olga. — Classification des tumeurs épithéliales malignes de la peau. *Archives dermato-syphiligraphiques*, t. II, fasc. 1, mars 1930, p. 114 à 135.
- 163 ELLER, J. J. et ANDERSON, N. P. — Paget's disease of nipple. *Journal American Medical Associat.*, XCIV, n^o 21, 24 mai 1930, p. 1653.
- 163 bis ERP, Van. — Dissertation. Groningen, 1925.
- 164 EVANS, W. A. et LEUCUTIA, T. — The « massive » and « hyper-massive » radiation in the treatment of skin cancer. *The British Journal of radiology*, New série, vol. I, 1928, p. 396 à 427.
- 165 EWEN. — Paget's disease. *Archiv of dermat. and syphilol.*, VII, 1923, n^o 6, p. 829.
- 166 EWING, J. — Precancerous diseases and precancerous lesions especially of the breast. *Med. Rec.*, LXXXVI, 1914, p. 951.
- 167 EWING. — Neoplastic diseases, Philadelphia and London, 1919, Saunders et C^o.

F

- 168 FABRY, J. et TRAUTMANN, H. — Zur Pagetschen Erkrankung. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, Bd. 69, 1904, p. 37 à 64, 5 fig. en une planche.
- 169 FAVRE, M., MASSIA, G. et ROUSSET, J. — Sur un cas de maladie de Bowen de la peau. *Bull. de la Soc. Franç. de Dermatol. et de Syph.*, 1930, p. 405.
- 170 FERRAND, M. et RABEAU, H. — Dermatoze précancéreuse de Bowen. *Bull. de la Soc. Franç. de Dermatologie et de Syph.*, 1923, n^o 7, juillet, p. 343.
- 171 FILADORO. — Eigenarten eines Falles von Pagetscher Krankheit. *Congrès italien de Dermatologie et de Syphiligraphie*, Rome, 18-20 décembre 1929, p. 451.
- 172 FISCHER. — Die experimentelle erzeugung atypischer epitelwucherungen und die Entstehung bosartiger Geschwulste. *Münchener medi. Wochenschr.*, 1906, LIII, p. 2041-2047.

- 173 FISSE. Contribution à l'étude de la maladie de Paget. Thèse de Méd., Toulouse, 1896-97.
- 174 FLEMMING. — Paget's disease of the nipple ; mammary tumour : secondary nodule in the brain. *Glasgow Medic. Journ.*, XXVII, 1892, p. 138 à 140.
- 175 FORDYCE. — Paget's disease (?) of the gluteal region ; on the effects of the Rontgen rays upon the disease. *Journal of Cutaneous Disease*, mai 1905, p. 193.
- 176 FORDYCE. — The pathol. of Malig. Epith. Growths. *Journal of Amer. Med. Ass.*, 1910, p. 1624.
- 176 bis FORDYCE. — Paget's disease of the nipple. *New-York dermatological Society* Regular meeting, April 26, 1910, *The journal of cutaneous disease*, vol. 28, 1910, p. 681 et 682.
- 177 FORDYCE. — A case of Paget's (?) of the gluteal region. *Journal of cutaneous Diseases*, XXI, 1903, p. 567.
- 178 FORREST, Robert W. — Case of cancer of the mamma in the male preceded by so-called eczema of the mammary areola « Paget's disease of the nipple » Soc. Path. Glasgow, 10 mai 1880, *Glasgow Medical Journal*, 1880, XIV, p. 457 à 460.
- 179 FOX, Colcott et MACLEOD. — On a case of Paget's disease of the umbilicus. *British Journ. of Dermatology*, 1904, XVI, p. 41 à 62.
- 180 FRANKENTHAL. — Unsere heutige auffassung vom Paget-Krebs und ihre praktische Bedeutung. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, LVI, n° 22, 30 mai 1930, p. 915 à 917.
- 181 FRASER, Frank. — Bowen's disease and Paget's disease of the nipple ; their relations to dyskeratoses. *Archives of Dermatology and Syph.*, 1928, XVIII, p. 809-828.
- 182 FREUND. — Epithélioma pagétoïde (Darier). *Dermatol. Zeitschr.*, LIX, n° 2, août 1930, p. 122.

G

- 183 GAARENSTROOM. — Pagetsche Erkrankung der Brustwarze. *Nederlandsch Tijdschr. v. geneesk*, 1913, n° 8.
- 184 GANS O.. — Die « Präcancerösen dermatosen » Histologie der Hautkrankheiten. J. Springer, édit., Berlin, 1928, Bd. II, p. 359.

- 185 GARDINER. — Einige Erfahrungen mit X. Strahlen u. Hochfrequenzbehandlung. *Monatsh. f. prak. Dermat.*, 1908, XLVI, p. 463.
- 186 GARGANO, Claudio. — La malattia di Paget. *Ann. ital. di Chirurg.*, 1922, I, n° 6-7, p. 500 à 518.
- 187 GAUCHER et BRICOUT. — Maladie de Paget du mamelon gauche avec noyaux secondaires de la peau et envahissement ganglionnaire chez un homme. *Bulletin de la Sté française de Dermatologie*, 23^e année 1912, p. 148 et 149.
- 188 GAUCHER. — Nouveau Traité de Médecine et de thérapeutique, Paris, 1909, Baillière, édit., XIV, p. 356.
- 189 GAY, Pietro. — Histologia de los procesos pre cancerosos. *Congreso Internacional Monografico de Cancer de la Piel*, 28-29-30 de octubre de 1929, Barcelona, Tip. Occitania, Mallorca, 410, volumen primero, Ponencias, p. 29 à 42.
- 190 GEIGER. — Morbus Bowen. *Zentralbl. f. Haut und Geschlechtskr.* XXXIV, n° 1-2, 5 juillet 1930, p. 27.
- 191 GHIRON. — Die due tumori rari della mammella: morbo Paget, peritelioma, *Tumori*, oct. déc. 1926, XII, n° 4, p. 452 à 467.
- 192 GILCHRIST. — *Journal of cutaneous disease*, 1906, juillet, p. 290.
- 193 GILMOUR. — Paget's disease, carcinoma of the breast. *New-York Acad. of Med. Section of Dermatology*, 8 novembre 1923.
- 194 GIOCA, E. — Un singulare reperto anat.-pathol. in metastasi ghiandolari di carcinoma della mammella tipo Paget. *Boll. d. sc. medic. chirurg. di Pavia*, vol. 37, 1925.
- 195 GOSSET, WALLON et BERTRAND, I. — Un cas de maladie de Paget du mamelon. *Bull. de la Soc. Franç. de Dermatologie et de Syph.*, 36^e année, 1929, p. 1239 à 1247.
- 196 GOTTHEIL. — Paget's disease Manhattan dermatological society, 4 janvier 1907, in *Journal of cut. dis.*, juillet 1907, p. 324.
- 197 GOUGEROT et BURNIER. — Un cas de maladie de Bowen. *Bull. de la Soc. Franç. de Dermatologie et de Syphil.*, 1929, p. 594.
- 197 bis GOUGEROT, BURNIER et Mlle ELIASCHEFF, O. — Formes papillomateuses du cancer de Bowen. *Archives dermato-syphili-graphiques*, t. II, fasc. III, septembre 1930, p. 489 à 493, 2 fig.
- 198 GRANDI, F. — Su di un caso di malattia del Paget. *Riforma Medica*, 23 juillet 1893, p. 238.

- 199 GRANT, J. A. — Cancer of the breast in its relation to Paget's disease of the breast. *Canada M. et S. J.*, Montréal, 1882-1883, XI, p. 129-131.
- 200 GRAY. — Case of generalised rodent ulcer. *Proced. of R. S. of Med.*, vol. XIII, 1920, p. 690.
- 201 GRINTSCHAR. — Über einen extramammalen Fall von Pagetscher Krankheit (in vulva). *Dermat. Wochenschr.*, 1913, LVII, p. 1.156.
- 202 GRISEL et SALMON, P. — Un cas de maladie de Paget. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 3^e série, t. IX, 1898, p. 1126 à 1129, et *Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et de Syph.*, 1898, p. 418 à 421.
- 203 GRÜTZ. — Klinisch-histologische Beobachtungen zum Problem der Krebsentwicklung. Beiträge zur Histologie der Bowenschen präcancerösen Dermatoze. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1924, XXI, p. 415.
- 204 GRÜTZ. — Zur Bowensche präkanzerösen Dermatoze. *Dermatolo. Woch.*, 1924, Bd. 79, n^o 41, p. 1193.
- 205 GUTMANN. — Über die Bowensche Dermatoze. *Dermatologische Wochenschrift*, 1925, Bd. 80, n^o 18, 2 et 8 mai 1925, p. 641 et 676.

H

- 206 HALLOPEAU. — Maladie de Paget. Réunions cliniques de l'hôpital St-Louis. *Annales de Dermatologie et de Syph.*, t. X, 1889, p. 216.
- 207 HANDLEY, S. — Non malignant diseases of the breast and their relation to mammary cancer. *Brit. med. journ.*, 1911, p. 309.
- 208 HANDLEY, W. Sampson. — A propos de la maladie de Paget du mamelon. *British journal of Surgery*, t. VII, n^o 26, octobre 1919, p. 183 à 194, 14 fig.
- 209 HANNEMÜLLER et LANDOIS. — Paget disease of the nipple. *Beit. z. Klin. Chirurg.*, 1908, LX, p. 296 à 312.
- 210 HARET, G. — Traitement de la maladie de Paget par la radiothérapie. *Bull. et Mémoire de la Société de Radiologie Médicale de France*, séance du 7 juillet 1914.

- 211 HARET, G. — Quelques cas de maladie de Paget traités par la radiothérapie. *Journal de Radiologie et d'Electrologie*, t. III, n° 9, octobre 1919, p. 416 à 418.
- 212 HARRISSON, A. et K. WILLS. — Remarks on the light-treatment of lupus and rodent ulcer. *Bristol medico-chir. Journ.*, mars 1903.
- 213 HARTZELL. — Two cases of Paget's disease treated by the X Ray, with a report of the microscopic finding in one of them after prolonged treatment. *The Journ. of cut. dis.*, juillet 1906, XXIV, p. 289.
- 214 HARTZELL. — Extramammary Paget's disease with report of a case occurring on the forearm, associated with a nævo-carcinoma. *The Journal of cutaneous diseases*, August 1910, XXVIII, p. 379-386, 4 fig.
- 215 HASLAND et BABCOCK. — A case of Paget's disease of the nipple. *Proced. pathol. soc. Philadelphia*, II, 1898-99, p. 135.
- 216 HAZEN. — Röntgen-ray treatment of Bowen type of skin Cancer. *American Journal of Roentgenology a. Radiumtherapy*, nov. 1925, XIV, n° 5, p. 450.
- 217 HEARN, J. — A case of Paget's disease. *Philadelphia M. Times*, 1883-1884, XIV, p. 698, et *Transac. Path. Soc. Philadelphia*, 1886, XII, p. 230.
- 218 HEILMANN, P. — Über beginnenden Pagetkrebs der Mamma. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Bd. 23, 1926, H. 6, p. 446.
- 219 HEIMANN — Precancerous dermatoses. *Journal of cancer research*, Baltimore, 1916, t. I, p. 343, 991.
- 220 HERZFELD. — Morbus Pageti. *St Petersburg medizinsche Wochenschrift*, 1911, n° 44.
- 221 HERZOG, Maximillian. — Ein Fall von Paget's disease. *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, 1900, XXX, p. 253.
- 222 HICKEL — Maladie de Paget. *Bull. de la Soc. franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1925, n° 3, mars, p. 29 à 33, R. S.
- 223 HIDAKA. — Toyo Igakou Zassi. Sur la maladie de Paget de la vulve. *Revue médicale d'Orient*, Taishio XIII (1924), tome II, p. 772 (en japonais).
- 224 HIRSCHHEL, G. — Ueber Pagetsche Krankheit. *Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.*, 1905, VII, sup. p. 573.

- 225 HIRSCHELL. — A probable case of Paget's disease. *The Journal of cutaneous diseases*, 1909, XXVII, p. 171.
- 226 HISSINK. — Die Bowensche Krankheit. 62 *Generalvers. der nied. Dermat.*, Amsterdam, 1921 Ref. : *Zentbl. f. Haut und Geschl.*, 1922, V, p. 31.
- 227 HOLZKNECHT. — Einen Fall von Pagetscher Krankheit. *Wiener Klin. Wochensch.*, 1903, p. 1318.
- 228 HOPEWELL-SMITH. — Paget's disease of the gums. *Pathological Society of London*, 6 décembre 1904, in *British medical Journal*, 10 décembre 1904, p. 1574.
- 229 HOOP, E. van der. — Die Bowensche Krankheit. *Acta dermatovenereologica*, 1922, vol. III, p. 286.
- 230 HOOP, E. van der. — Ein Fall von Bowenscher Krankheit. *Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk*, 1921, 65, n° 1.
- 231 HOOP, E. van der. — Dyskeratosis vulvæ en carcinoom. *Nederlandsch Tijdschr. v. geneesk*, 12 février 1927, p. 906 à 908.
- 232 HOOP, E. van der, C. BONNE et W. F. WASSINK. — Een geval van « Paget's disease » der vulva. *Nederlandschr. v. geneesk*, 1927, n° 15, 9 avril, p. 1899 à 1922.
- 233 HUDELO, OURY et CAILLIAU. — Dyskératose érythroplasiforme de la muqueuse vulvaire. *Bull. de la Soc. franç. de Dermatologie et de Syphil.*, 1922, n° 4, p. 139.
- 234 HUME — A case of Paget's disease of the breast. *The Lancet*, 18 octobre 1890, p. 823.
- 235 HUTCHINSON, Jonathan, jun. — Psorosperms in chronic eczema of breast (Paget's disease). *Trans. of the pathol. soc. of London*, 1890, vol. XLI, p. 214 à 219.
- 236 HUTCHINSON, J. — On Paget's disease of the breast. *Proced. R. med. and chirur. Soc. London*, 1890-91, III, p. 147 and *Brit. Med. Journ.*, t. I, 1891, May 16, p. 1074.

I

- 237 JACKSON. — A case of Paget's disease of the nipple. *The journ. of cut. dis.*, novembre 1896, XIV, p. 428.
- 238 JACKSON, G. Th. — A case of Paget's disease of the nipple. *The journ. of cut. dis.*, mai 1903, XXI, p. 201.

- 239 JACOBÆUS, H. C. — Paget's disease und sein Verhältnis zum Milchdrüsenkarzinom. *Virchow's Archiv*, 1904, t. 178, p. 124 à 142.
- 240 JACOBÆUS. — Paget's disease. *Congrès de Médec. Interne*, Stockholm, 1904.
- 241 JACOBÆUS. — Ueber Paget's disease und sein Verhältnis zum Milchdrüsen Carcinom. *Dermatologische Zeitsch.*, 1905, XII, p. 171.
- 242 JADASSOHN. — Ganz Flache Basalzellen-epitheliom am Rumpf. *Berliner dermatologischen Gesellschaft*, Sitzung 27 märz 1918, in *Archiv für Dermat. und Syph.*, Bd 125, 1920, p. 759.
- 243 JADASSOHN. — Demonstration von selteneren Hautepitheliomen (Bowen-ähnliches Röntgenepitheliom). *Brun's Beitr. z. klin. chir.*, 1926, Bd 136, p. 345.
- 244 JAMAUX — Rapports des affections chroniques de la peau du mamelon et de l'aréole avec les cancers du sein. Thèse de Méd., Paris, 1901.
- 245 JAMAMOTO. — Ueber zwei fælle von Bowenscher krankheit. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1925, Bd. 148, n° 2, p. 441.
- 246 JAMIESON, W. — Allan Disease of the skin. Vol. II, 1882, Edinb. Pentland, p. 600 et 2^e édit., 1889, p. XVI et 546.
- 246 bis JEANNENEY, G. et GIRARD. — Un cas de maladie de Paget avec adéno-fibromatose secondaire du sein. Réflexions à propos de l'étiologie du cancer. Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux, 24 juillet 1930. *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, n° 46, 16 novembre 1930, p. 732, et *Bordeaux Chirurgical*, 2^e année, n° 1, janvier 1931, pp. 74-78.
- 247 JESSNER. — Die Bowensche krankheit. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1921, Bd 134, p. 361 à 369.
- 248 JONAS. — Paget's disease of the nipple. *Interstate medical Journal*, t. XVII, n° 9, sept. 1910, p. 674 à 681, 10 fig.
- 249 JONES. — Precancerous dermatoses. *Georgia med. Assoc. J.*, mai 1925, p. 189.
- 250 JUNGMAN et J. POLLITZER. — Ueber Paget's disease. *Dermatologische Zeitschrift*, juin 1904, 11 Band, p. 391.
- 251 JUSTUS. — Morbus Bowen. *Zentr. für Haut und Geschl.*, 1926, XVIII, p. 530.

- 252 JUSTUS. — Über die Pathogenese der Bowenschen Erkrankung. *Gyogyaszat*, 1926, Jg. 66, n° 5, p. 103.
- 253 JUSTUS, Jacques. — Le diagnostic clinique des états précancéreux. *Congreso Internacional Monografico de Cancer de la Piel*, 28-29-30 de octubre de 1929, Barcelona, Tip. Occitania, Mallorca, 410, volumen primero, p. 27 et 28.

K

- 254 KAPOSÍ. — Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten, 1889, p. 654.
- 255 KARG. — Über das Karzinom. *Deutsche Zeit. f. Chir.*, 1892, 34 Bd., p. 133-186.
- 255 bis KAUCZYNSKI. — Casus pro diagnosi : Pagetoides epitheliom ? Lemberger Dermatologische Gesellschaft, sitzung vom 10 oktober 1929. Réf. in *Zentralblatt für Haut und Geschlechtskrankheiten*, 1930, 32 Bd., p. 795.
- 256 KAUFMANN. — Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie, Berlin und Leipzig, 1922, p. 1387.
- 257 KAWASAKI. — Sur un cas de maladie de Paget extra-mamelonnaire. *Revue de Dermatologie et d'Urologie*, t. 22, p. 86 (en japonais).
- 257 bis KENEDY (D.). — Paget disease. *Zentralbl. f. Haut. und Geschlechtskr.*, XXXIV, nos 9-10, 5 sept. 1930, p. 545.
- 258 KENTY, M. C. — On Paget's disease of the breast. *Surgery Gynecol. and obstetrics*, XV, p. 4.
- 259 KERL. — Paget's disease und ekzema mamillare. Wiener dermatologischen Gesellschaft. *Archiv. für Dermatologie und Syphilis*, 1920, Bd. 125, p. 170 et 171.
- 259 bis KEST, W. H. — Paget's disease of the nipple. *Archives of Dermatol. and Syphilol.*, XXI, n° 3, sept. 1930, p. 576.
- 260 KETCHEK — Paget's disease. *Monatsh. f. Prakt. Dermat.*, 1908, Bd 46, p. 494.
- 261 KETRON — Unusual form of superficial epithelioms of the skin. *The Journ. of Cut. Dis.*, vol. XXXVII, 1^{er} janv. 1919, p. 21.

- 262 KILGORE, Alson, R. — Is Paget's disease of the nipple primary or secondary to cancer of the underlying breast? *Arch. of Surg.*, t. III, n° 2, sept. 1921, 324-335.
- 263 KINSBERG. — Paget's disease of the nipple. *The journ. of cut. dis.*, 1913, XXXI, p. 575.
- 264 KLEEBERG. — Bowensche Dermatoze am Penis. *Berliner dermatologische Gesellschaft*, 12 février 1925.
- 265 KNOWLES. — Precancerous eruption of skin. *Illinois med. J.*, janvier 1925, p. 21.
- 266 KOGOI. — La dyskératose. *Annales de Dermatologie et de Syph.*, 6^e série, t. VIII, 1927, p. 351 à 373.
- 267 KOLLARITS. — *Orvosi hetil Budapesth*, 1904, p. 725.
- 268 KÖNIGSTEIN. — Demonstration. *Wiener klin. Wochenschr.*, 1912, XIX, p. 728.
- 269 KÖNIGSTEIN. — Morbus Bowen. *Zentr. f. Haut und Geschl.*, 1927, XXI, p. 51.
- 270 KÖNIGSTEIN. — Senile Hyperkeratosen Präcanceröse dermatose und vollentwickeltes Plattencarcinom nebeneinander auf der Gesichtshaut. *Zentr. f. Haut und Geschl.*, 1927, XXII, p. 314.
- 271 KÔNO — *Revue de Dermatologie*, 1922, n° 22, p. 86 (en japonais).
- 272 KORSBJERG. — *Hospitalstidende*, 1919, p. 1233.
- 273 KRACHT. — Ein Fall von sog. Pagetscher krankheit mit krankenvorstellung. *Dermatologische Zeitsch.*, 1895, II, p. 406.
- 274 KREIBICH, C. — Zum Wesen der Pagetschen krankheit. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 4 décembre 1911, n° 49, p. 2193 à 2195.
- 275 KREIBICH, C. — Über Nævus carcinom. *Arch. für Dermatologie und Syph.*, 1921, 130 Bd, p. 542.
- 275 bis KREIBICH. — Zum Wesen der Bowen-Erkrankung. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, Bd 154, H. 2, février 1928, p. 287.
- 276 KREN. — Paget's disease ad vulvam carcinoma recti. *Verhandlungen der deutschen dermatologischen Gesellschaft XI Kongress*, Wien, 18-20 sept. 1913. *Archiv für Dermatol. und Syph.*, mai 1914, p. 150.

- 277 KREN — Pagetsche Erkrankung under perinealgegend. *Ges. d. Artze Wien*, 19 décembre 1914. *Wiener klinis. Wochen*, 1914, n° 4, p. 87.
- 278 KRING. — A case of Paget's disease. *St Louis Dermat. Society*, 10 octobre 1923.
- 279 KROGIUS. — Beitrag. zur kenntnis der Pagetschen krankheit. *Finska läkaresällskapets handlingar*, 1904, t. 46, p. 55.
- 280 KROGIUS. — Beitrag zur kenntnis vom Paget's diseases of the nipple. *Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie*, 1904, Bd 73, n° 1, p. 437-439.
- 281 KROMPECHER. — Über schweissdrüsen zystem der Brustdrüse und deren krebse. *Verhandl. d. deut. path. Gesellsch.*, 1913, XVI, p. 365-384.
- 282 KROMPECHER, E. — Zur Histogenese und Morphologie der Cystenmamma. *Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.*, Bd 62, 1916, p. 403.
- 283 KRONHEIMER. — Über Morbus Paget. *Münchener med. Wochenschr.*, 1925, p. 540.
- 284 KYRLE. — Drüsenkrebs der mamma unter dem Klinischen Bilde von Paget's disease. *Archiv für Dermatolog. u. Syph.*, février 1907, Bd. 83, p. 187 à 202.

L

- 285 LANGER. — Bowensche Krankheit. *Dermat. Wochensch.*, 1924, 78, n° 15, p. 417 à 421.
- 286 LANY. — Dermatosi epithelialis (degenerativa) circumscripta eczemiformis Paget's disease. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 30 mars 1905, p. 330.
- 287 LAPOWSKI. — Paget's disease. *The journ. of cut. dis.*, 1908, XXVI, p. 319.
- 288 LARINI. — Contribuzione alle psorospermosi cutanee. Un caso di Morbo di Paget. *Commentario clinico delle Malattie cutanee e genito urinarie*, juin et septembre 1894, p. 112 et 173.
- 289 LASSAR. — Einem Fall von Paget's disease of the nipple. *Berliner Medicinische Gesellschaft*, sitzung am 25 Februar, *Deutsche Medicinische Wochenschrift*, 1885, p. 153.

- 290 LAWSON. — A case of cancer of the breast following long standing eczema of the nipple. *Transac. Clinic. Soc. London*, XIII, 1880, p. 37-39.
- 291 LAWSON. — Case in which the breast was removed on account of incurable eczema of nipple (Malignant papillary dermatitis) and afterwards found to be affected by cancer. *Trans. Clinic. Soc. London*, XIV, 1881, p. 222.
- 292 LECÈNE, P. — Diagnostics anatomo-cliniques, Paris, 1930, Masson, édit. Un vol. in-8, t. I, p. 141 à 149.
- 293 LECÈNE et LENORMANT. — Précis de pathologie chirurgicale, Paris, 1928, Masson, édit., 5^e édit., t. III.
- 294 LENGLET. — La radiothérapie guérit-elle la maladie de Paget ? *Bull. de la Soc. Médic. de radiologie de Paris*, séance du 12 octobre 1909.
- 295 LEO, E. — Sul «Morbo di Paget ». *Ann. ital. di chirurg.*, 1923, II, fasc. 5, p. 473 à 494.
- 296 LEEUWEN — Dermatitis praecarcinomatosa Ref. *Zentr. fur Haut. und Geschlechtskrh.*, 1926, XIX, p. 49.
- 296 bis LEEUWEN, van. — *Nederlandsch. tijdschr. van geneesk.*, 1925.
- 297 LENZ. — Bowensche Dermatose. *Zentr. f. Haut. und Geschlechtskrh.*, 1927, 21.
- 298 LETTLE. — Three cases of multiple rodent ulcer Ref. *Zentr. fur Haut und Geschlechtskrh.*, 1922, VII, p. 38.
- 299 LEVIN. — Paget's disease of the nipple. *Archiv. of Derm. and Syphilol.*, VI, 1922, I, p. 96.
- 300 LEVIN. — Precancerous dyskeratoses (Darier's type). *Manhattan Dermatol. Soc.*, février 1925.
- 301 LÉVY, G. — Un cas de maladie de Bowen. *Bull. de la Soc. franç. de Dermatologie et de Syphil.*, 1925, n° 1, janvier, p. 167, R. S.
- 302 LEWIS, D. — A case of Paget's disease of the nipple. *Med. Rec. New-York*, 1887, XXI, p. 641.
- 303 LEWIS. — Paget's disease of the nipple. *The Journ. of cut. dis.*, 1889, VII, p. 216.
- 304 LICHTENBERG. — *Pest. Med. Chir. Presse, Budapest*, 1895, XXXI, p. 913 à 915.

- 305 LINDT. — Über Paget's Krankheit. *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, 1896, XXII, p. 259.
- 306 LINDT Rolf. — Über Paget's Krankheit. *Mitteilungen ausden Kliniken und medizinischen Instituten der Schweiz*, Basel, 1894, II Reihe Heft 10, p. 493.
- 307 LITTLE, Graham. — Sections from a case of Paget's disease. *British journal of Dermatol.*, mai 1904, p. 177.
- 308 LITTLE, G. — Rodent ulcer and squamous epitheliomata. *Royal Society of Medicine, section of Dermatology*, Feb. 18 th 1915.
- 309 LITTLE, G. — Rodent ulcer, its nature and some methods of treating it. *Royal Society of Medicine, section of Dermatology*, Feb. 18 th 1918.
- 310 LITTLE, G. — A case of cystic rodent ulcer of the ear and cheek. *British Journal of Derm.* 1917, Vol. 29, p. 215.
- 311 LITTLE, G. — Epithelioma adenoides cysticum of Brooke with rodent ulceration. *British Journal of Dermatol.* Vol. 31, 1919, p. 193 à 195.
- 312 LITTLE, G. — Case of superficial « card-like » rodent ulcer. *British Journal of Dermatol.* 1920, Vol. 32, p. 42.
- 313 LITTLE, G. — Tree cases of multiple rodent ulcer. *British Journal of Dermatol.* 1922, Vol. 34, p. 246.
- 314 LITTLE, G. — Case of erythematoid benign epithelioma. *Proced. R. S. of London section of Dermatology*, juin 1925, p. 47 et *British Journal of Dermatology* 1925, Vol. 37, p. 279.
- 315 LITTLE, G. — Ulceration of nipple ? Paget's disease. *Proceedings of the royal society of Medicine, Section of Dermatology*, vol. XXI, n° 4, mai 1928, p. 57.
- 315 bis. LITTLE, Graham, E. G. — Erythematoid benign epithelioma. *Proced. R. Society of Medicine*, XXI, N° 10, Août 1928, p. 1710.
- 316 LORENZETTI. — Morbo di Paget della mamella. *L'Ospedale maggiore*, 31 juillet 1925.
- 316 bis. LOUSTE. — Maladie de Paget du mamelon. Epithélioma pagétoïde. Maladie de Bowen. *La Médecine*, 1930, N° 16, Novembre, p. 861 et 862.
- 317 LOUSTE, THIBAUT et BARBIER. — Un nouveau cas de maladie de Bowen. *Bulletin de la Société française de Dermat. et de Syph.*, 1924, N° 1, janvier, p. 6.

- 318 LÖWENFIELD W. — Über ekzemähnliche Formen des flachen Hautkrebses. *Dermatol. Zeitschr.*, Bd. 44, 1925.
- 319 LUDHUM. — Paget's nipple. *Clinique Chicago*, XIV, 1893, p. 116.
- 320 LUSTGARTEN. — Paget's disease. *The Journ. of cutan. dis.*, 1908, XXVI, p. 319.

M

- 321 MACALLAN. — *Canadian med. practitioner*, 1891.
- 322 MACEWEN. — Paget's disease *Chicago Dermot. Soc.* 17 janvier 1923.
- 323 MACEWEN. — Paget's disease of the nipple. *Glasgow M. Journ* 1904, T. XI, p. 139 à 141.
- 324 MACORMAC H. et L. SAVATARD. — Discussion on the cancerous and precancerous conditions of the skin. *Brit. med. Journ.* 1925, N° 3324, p. 457.
- 325 MACKEE, G. M. — X-ray and Radium in the treatment of diseases of the skin, 1927, 2nd edit. Lea et Febiger, Philadelphia.
- 326 MACKEE. — Paget's disease. *Archives of Dermatol. and Syphilol.* XXI, N° 1, janvier 1930, p. 152.
- 327 MACKENTY. — Paget's disease of breast. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, octobre 1912.
- 328 MAIRANO. — Un caso di morbo di Bowen. *Il Dermosifilografo*, an IV, N° 1, janvier 1929, p. 22.
- 329 MALHERBE. — Paget's disease of the nipple. Est-ce du pré-cancer ? *Gazette Médicale de Nantes*, 15 décembre 1928.
- 330 MALASSEZ. — Sur les nouvelles psorospermoses chez l'homme. Note rectificative. *Archives de médéc. expérimentale*, 1^{re} série, T. II, 1890, p. 302.
- 331 MALINSWSKI, F. — Ein ungewöhnliche form von Metastasen in der Haut des mamma carcinoms in das Verhältniss dieser Erkrankung zur Pagetschen Krankheit. *Monatsh. f. prakt. Dermat.* 1907, Bd. 44, p. 329.
- 332 MANSSUROFF. — Über die Pagetsche erkrankung der Brustdrusen. *Monatsh. f. Dermat.*, 1891, XII, p. 328.

- 333 MARCORELLES A. P. et O. PIZON. — Maladie de Paget du mamelon. Ablation du sein après biopsie. Dégénérescence néoplasique de la glande. *Bull. et Mem. de la Soc. Anatomique de Paris*, LXXX, IV^e année, 1909, 6^e série, T. XI, p. 419 et 420.
- 334 MARTINOTTI, C. — Sulla dermatosi precancerosa di Bowen. *Soc. ital. Dermatol. e Sifil.* Roma, XII, 1921, 15.
- 335 MARTINOTTI, C. — XX kongress d. Italien. Dermat. Gesellschaft, Florenz, 1923, Kongr. Ber. S. 60.
- 336 MARTINOTTI. — Sulla dermat. precancer. di Bowen. *Giorn. ital. delle Mal. Ven. e della Pelle*, 1922, fasc. 2, p. 182.
- 337 MARTINOTTI. — Gli epiteliomi suepfciciali della cutte. *Arch. ital. di Chirurg.*, 1924, X, fasc. 4, p. 471.
- 338 MARTINOTTI. — Nuovo contributo allo studio del morbo di Bowen in rapporto alle altre forme epitheliomatose superficiali della cute. *Giorn. ital. delle mal. Ven. e della pelle*, 1924, fasc. 2, p. 176.
- 339 MASLAND et BABCOCK. — *Internat. med. magaz.* 1899, février, Vol. 8, N° 2 in *Monatsch. f. prakt. Derm.* 1899.
- 340 MASSIA, G. et ROUSSET, J. — Maladie de Bowen de la muqueuse vulvaire avec généralisation ganglionnaire. *Marseille Médical*, 25 juin 1930, p. 813 à 822.
- 341 MASSIA, G. et ROUSSET, J. — Sur l'existence de cellules en dyskératose dans des mamelons sus-jacents à des lésions chroniques non cancéreuses. *Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et de Syph.*, 1930, p. 544 à 547.
- 342 MASSIA, G. et ROUSSET, J. — La maladie de Bowen de la peau. *La science médicale pratique*, 1^{er} décembre 1930, p. 735 à 747.
- 343 MASSIA, G. et ROUSSET, J. — Les acquisitions récentes sur la question de la maladie de Paget du mamelon. *Le Journal de Médecine de Lyon*, 20 mai 1930, p. 311 à 320.
- 344 MASSIA, G. et ROUSSET, J. — A propos de la maladie de Paget. Critique de la théorie : la maladie de Paget du mamelon est un cancer épidermotrophe. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du Cancer*, 23^e année, t. XIX, 1930, n° 6, juin, p. 450 à 458.
- 345 MASSIA, G. et ROUSSET, J. — La structure du mamelon chez la femme. *Bulletin d'Histologie*, avril 1930, p. 118 à 128.

- 346 MASSIA, G. et ROUSSET, J. — Présence de cellules dyskératosiques abondantes dans des mamelons féminins normaux. *Comptes rendus des séances de la Soc. de Biologie*, t. CIII, 1930, n° 10, p. 736.
- 347 MASSIA, G. et ROUSSET, J. — Epithélioma pagétoïde (Baso-cellulaire avec tendance au cylindrome). *Bull. de la Soc. franç. de Dermatologie et de Syphiligr.*, 1930, p. 712 à 715.
- 348 MASSIA, G. et ROUSSET, J. — Maladie de Paget du sein avec tumeur des conduits galactophores. *Bull. de la Soc. franç. de Dermatologie et de Syphiligr.*, 1930, n° 1, janvier, p. 74 à 77.
- 349 MASSIA, G., GABRIELLE, H. et ROUSSET, J. — Néoplasme du sein avec exulcération mamelonnaire à type histologique de maladie de Paget. *Bull. de la Soc. franç. de Dermatol. et de Syphiligr.*, 1930, p. 165 à 172.
- 350 MASSIA, G., J. COSTE et J. ROUSSET. — Deux cas de maladie de Paget du mamelon au début. *Bull. de la Soc. franç. de Dermatol. et de Syphiligr.*, 1930, p. 451 à 455.
- 351 MASSIA, G., Ph. ROCHET et J. ROUSSET. — Maladie de Paget du sein avec cancer profond glandulaire. *Bull. de la Soc. franç. de Dermatol. et de Syphiligr.*, 1930, p. 340 à 344.
- 352 MASSON, P. — Considérations sur la maladie de Paget. *Bull. de la Soc. franç. de Dermatologie et de Syphiligr.*, 1925, n° 3, mars, R. S., p. 6 à 18.
- 353 MATZENAUER. — Eine 54 jährige Frau mit Paget's disease. *Wiener dermatologischen Gesellschaft*, séance du 10 janvier 1900, in *Archiv für Dermat. und Syph.*, 52 Band, p. 279.
- 354 MATZENAUER. — Ein Flaches epithelialkarzinom an der Nase, als Paget's disease mit angewöhnlicher localization anzusprechen. *Gesellschaft der Aerzte in Wien*, 20 novembre 1903, in *Wiener Klinische Wochenschrift*, n° 48, 1903, p. 1343.
- 355 MATZENAUER. — Paget's disease. *Monat. f. prakt. Dermat.*, 1902, XXXV, p. 205 à 213.
- 356 MATZENAUER. — Fall von Paget's disease. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1903, XVI, p. 1343 à 1344.
- 357 MATZENAUER. — Demonstration d. Paget's disease. *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, 1900, XXX, p. 253.
- 358 MATZENAUER — Histologischer Nachweiss der Paget's krankheit. *Dermat. Zschr.*, 1903, X, p. 56.

- 359 MATZENAUER. — Paget's disease. *Monatsh. f. prakt. dermat.*, 1902, XXXV, p. 205.
- 360 MAUDRY. — *Beit. z. Clinic. Ch.*, Tübingen, 1893, p. 231 à 240.
- 361 MEANS, J. W. et FORMAN. — Precancerous conditions of the involuting breast. *Ohio med. J.*, 1914, X, p. 336.
- 362 MEEK, E. — A case of Paget's disease of the nipple treated by the X-ray. *Boston medical and surgical journal*, vol. 148, 1903, t. I, n° 25, 18 juin, p. 668.
- 363 MENEAU. — Un cas de maladie de Paget. *Journal des maladies cutanées et syphil.*, 1896, p. 31.
- 364 MENÉGAUX, G. — La maladie de Paget du mamelon. *Le Progrès Médical*, 1929, n° 9, 2 mars, p. 365 à 369.
- 365 MENÉTRIÉR, P. — Cancer. Généralités. Formes et variété des cancers et leur traitement. Fasc. XIII et XIII bis du *Nouveau traité de Médecine* de Carnot et Lereboullet, Paris, 1927, Baillière, édit., 2 vol.
- 366 MESTCHANSKI, J. — Uber Paget's disease. *Dermatologische Wochenschrift*, t. LXXXVI, n° 5, 4 février 1928, p. 173, 3 fig.
- 367 MILIAN, G. — A propos d'un moulage rectifié. *Bull. de la Soc. franç. de Dermatol. et de Syphil.*, 1924, n° 6, juin, p. 314.
- 368 MILIAN, G. — Maladie de Paget avec participation des canaux galactophores. *Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et de Syphil.*, 1926, p. 652 et 653.
- 368 bis MILIAN, G. — Maladie de Bowen du doigt. *Bull. de la Soc. franç. de Dermatologie et de Syph.*, 1926, p. 81 (Rien que le titre, quelques détails dans *Presse Médicale*, 1926, t. I, 20 mars, p. 360, au bas de la colonne du milieu).
- 369 MILLIGAN, W. A. — A case of Paget's disease of the umbilicus cured by the application of the radium. *Royal Society of Medicine*, 11 novembre 1911, *British journal of Dermatology*, novembre 1911, p. 411.
- 370 MONDAIN Ch. et F. CAILLIAU. — Les réactions dyskératosiques des muqueuses vulvo-vaginales avec dégénérescence néoplasique réalisant un type d'épithélioma analogue au cancer cutané de Bowen. *Bull. de l'Assoc. française pour l'étude du Cancer*, 1923, t. XII, p. 680 à 685.

- 370 bis MONTGOMERY. — Basal squamous cell epithelioma. *Archives of Dermatology and Syphilology*, vol. XVIII, n° 3, juillet 1928, p. 50.
- 371 MOORE Frank. — The precancerous stage. *Illinois med. Journ.*, XXXIX, n° 1, 1921, 34-40.
- 372 MORRISS, Henry. — On two cases of carcinoma of the breast preceded by so-called eczema of the nipple and areola. *Medico-chirurgical transactions*, second series, 1880, LXIII, p. 37 à 50, 2 pl. hors-texte.
- 373 MORRISS, Malcohm. — Paget's disease of the nipple. *Third International Congress of Dermatology*, 1896, Transactions, p. 911. London, Waterlow and sons.
- 374 MORROW and LEE. — *Journal of cutan. diseases*, 1918.
- 375 MOULONGUET, S. DOBKEVITCH et NAHAN. — Evolution d'une maladie de Paget du sein traitée par la radiothérapie. *Soc. Anatomique de Paris*, 3 novembre 1927, in *Annales d'Anatomie pathologique*, novembre 1927, p. 927.
- 376 MOUNT, Louis, B. — The Bowentype of epithelioma. *Archives of Dermat. and Syphilol.*, 1921, vol. 4, n° 6, p. 769 à 777.
- 377 MUCHA. — Ein Fall von Paget's disease. *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, 1906, XLIII, p. 236.
- 378 MUENDE, I. — Ueber die Roentgenbe handlung der Paget disease. *Dermatol. Wochenschr.*, XC, n° 20, 17 mai 1930, p. 687.
- 379 MUIR, R. — Paget's disease of the nipple and its relationship. *Journ. Pathol. and Bacteriol.*, 1927, XXX, n° 2, p. 451.
- 380 MUNRO, R. — Paget's disease of the nipple. *Glasgow medical journal*, XVI, novembre 1881, p. 342.
- 381 MUNRO, R. — Paget's disease of the nipple. *Glasgow medical journal*, XVIII, 1887, p. 174.

N

- 382 NAPIER, A. — A case of eczema of the nipple and areola with remarks on the nature and diagnosis of that affection. *Glasgow Medical Journal*, 1882, vol. XVIII, p. 177 à 184.

- 383 NEISSER. — Uber den gegenwärtigen stand der Psorospermosen lehre mit mikroskopischen-Demonstrationen. *Verhandl. der deutsch. dermatol. Gesellschaft*, 1892, p. 80.
- 384 NEKAM. — *Pest. med. Chir. Presse*, Budapesth, 1897.
- 385 NICOLAS, MOUTOT et GRAVIER. — Un cas de maladie de Paget du sein. *Lyon Médical*, 1913, t. I, p. 1195 à 1198.
- 386 NICOLAS, MASSIA et ROUSSET. — Epithélioma plan, cliniquement pagétoïde de la cuisse, anatomiquement baso-cellulaire typique. *Bulletin de la Soc. franç. de Dermatologie et de Syphil.*, 1929, n° 6, juin, p. 527.
- 387 NICOLAS, MASSIA et ROUSSET. — La maladie de Bowen des muqueuses. Discussion de sa nature à propos de trois nouveaux cas. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1930, n° 11, novembre, p. 1113 à 1137.
- 388 NOBL. — Epitheliom. *Wiener dermat. Gesellsch. sitzung* vom nov. 1922. Réf. *Zentralbl. für Haut und Geschlechtskrankh.*, 1923, VII, p. 370.
- 389 NOGUER-MORÉ. — Dermatitis precancerosa de Bowen en un heredosifilitico. *Congreso Internacional Monografico de Cancer de la Piel*, 28-29-30 de octubre de 1929. Barcelona, Tip. Occitania, Mallorca, 410, volumen segundo, p. 517.
- 390 bis NUCENDE. — Ueber die Rontgentherapie der Paget Disease. *Dermatologische Wochenschrift*, t. XC, n° 20, 17 mai 1930, p. 687.

O

- 391 O'BRIEN, C. M. — Carcinoma cutis, with notes of two cases : (a) Cancer en cuirasse, (b) Paget's disease of the nipple. *Dublin Journ. of med. sciences*, 1906, may, p. 347.
- 392 O'NEILL, H. — Report of a case of Paget's disease of the right nipple. *British medical Journal*, 18 avril 1891, t. I, p. 846 à 848, 2 fig.
- 393 ORMSBY. — Paget's disease. *Diseases of the skin*, p. 662.
- 394 ORMSBY. — Superficial epitheliomatosis (Paget's). *The Journ of cut. diseases*, 1915, XXXIII, p. 391.
- 395 ORMSBY et MITCHELL. — A case for diagnosis. *Archives of Dermatol. and Syphilol.*, 1924, X, n° 3, p. 394-395.

- 396 OTA. — Demonstration vom Paget'schen Krankheit-Dermato-Urologische Gesellschaft in Tokyo, 7 décembre. *Japanische Zeitschrift für Dermatologie und Urologie*, dec. 1912, p. 1238.

P

- 397 PAGET, James. — On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *Saint Bartholomew's hospital reports*, edited by James Andrew and Thomas Smith, London, Smith, Edler and C^o, 1874, p. 87 à 89.
- 397 bis PAUL. — Pagetoid of erythematoid basal cell epithelioma. *Medical journal of Australia*, 20 octobre 1923, p. 412.
- 398 PAUTRIER, L. M. — Dermatosé précancéreuse de Bowen. *Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et de Syphil.*, mai 1922, p. 57 à 61.
- 398 bis PAUTRIER, L. M. et G. LÉVY. — Considérations sur la dyskératose et le groupe des affections dites dyskératosiques. *Bulletins de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, 1925, R.S. p. 19 à 29.
- 399 PAUTRIER, L. M., G. LÉVY et SALMON. — Maladie de Paget du mamelon. *Bull. de la Soc. franç. de Dermatol. et de Syph.*, 1924, R.S. p. 116 à 120, 6 fig.
- 400 PAUTRIER, L. M., G. LÉVY et A. DISS. — La maladie de Paget du mamelon n'est pas une simple dyskératose précancéreuse, mais un véritable cancer épidermotrope nécessitant l'ablation totale et précoce du sein. *Presse Médicale*, 1927, n° 65, 13 août, p. 993 à 997, 10 microphot.
- 401 PAUTRIER, L. M., G. LÉVY et A. DISS. — La maladie de Paget hors de la région du mamelon. *Presse Médicale*, 1927, n° 68, 24 août, p. 1041 à 1042.
- 402 PAUTRIER, L. M., G. LÉVY et A. DISS. — Maladie de Paget du sein, cancer canaliculaire épidermotrope, vérifié histologiquement après extirpation chirurgicale du sein. *Bull. de la Soc. franç. de Dermatologie et de Syphil.*, 1926, n° 3, mars, R.D.S. janvier, p. 261 à 268.
- 403 PAUTRIER, L. M. et ARCHAMBAULT. — Cas extraordinaire d'épithéliomas cutanés multiples. *Bull. de l'Ass. franç. pour l'étude du cancer*, t. XI, décembre 1927, p. 835.

- 404 PAUTRIER, L. M., G. LÉVY et A. DISS. — « Paget's disease of the nipple » a true cancer tending to invade the epidermis and necessitating total and early amputation of the breast. *Archives of Dermatology and Syphilology*, vol. XVII, n° 6, juin 1928, p. 767.
- 405 PICK, F. J. — Der Befund von Psorospermien in einem Falle von Paget krankheit an der glans penis. *Prag. Med. Wochenschr.*, 1891, n° 24, p. 282.
- 406 POLLAND, R. — Paget's disease an der Wange. *Dermatolog. Zeitschrift*, décembre 1914, Bd. 21, p. 12.
- 407 POLLAND. *Mitt. d. ver. d. Aerzte in Steiermark*, Graz, 1905, p. 40-42.
- 408 POPOFF. — A propos de la maladie de Bowen. *Rousski Vestnik dermatologuii*, avril 1927, n° 4.
- 409 PORTER, C. B. — A disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary glands Paget's disease. *Boston, M. and Surg. Journ.*, 1882, CVI, p. 412-414.
- 410 POSPELOF. — *Russk. M. St Petersburg*, cité par Dupouy (155, p. 16).
- 411 POSTMA, C. et INSINGER, F. G. — Cancer débutant comme maladie de « Bowen » avec métastases multiples. *Acta dermatovenereologica*, 1928, Februari, vol. VIII, fasc. 6, p. 474 à 484.
- 412 POTTER. — Extramamary Paget's disease. *Journal of Cutan. Diseases*, 1916, XXXIV, p. 306 et 307.

R

- 412 bis RABELLO. — *Brasil med.*, 1922.
- 412 ter RAMEL. — Cancroïdes multiples de la face et des extrémités. Epithéliomé spino-cellulaire végétant en nappe, d'aspect pagétoïde, dans la région sternale. *Bulletin de la Soc. franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, juillet 1926, p. 566.
- 413 RASCH. — Tilfaelde ad Pagets sygdom. *Dansk dermatologisk sebskabs Forhandling*, 13 mai, 1914, p. 58.
- 413 bis RASCH. — *Danske Dermatol. Ver., Versamml*, décembre 1916.

- 414 RASCH. — *Hospitalstidende*, 1918, p. 1774.
- 415 RATERA. — Pagetsche Krankheit mit radiotherapie geheilt. *Sociedad Espanola de Dermatologia y sifiligrafia*, séance de juin et de juillet 1911. Réf. *Dermatol. Wochenschr.*, 1912, n° 54, p. 210.
- 416 RAVOGLI. — Die Aetiologie der Pagetschen krankheit. *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, 1894, p. 74 et suiv.
- 417 RAVOGLI. — Beitrag zur « Aetiologie der Pagetschen Krankheit ». *Dermatol. Zschr.*, 1895, II, p. 177.
- 418 RAYMOND, Paul. — La maladie de Paget. *Progrès Médical*, 7 sept. 1889, p. 231 et 21 sept., p. 265.
- 419 REISS. — Morbus Bowen. *Zentralb. f. Haut und Geschlechtskr.*, XXXIV, n° 7-8, 20 août 1930, p. 403.
- 420 RÉMY. — *Annales de la Société de médec. de Gand*, 1890, p. 244-251.
- 421 REUTER. — Über Paget krebs der mamma. Inaug. Diss., Leipzig, 1912.
- 422 RIBBERT, H. — Über Einschlüsse in Epithelien bei carcinom. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1905, n° 31.
- 423 RIBBERT, Hugo. — Über den Pagetkrebs. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1905, n° 31, p. 1218.
- 424 RIBBERT, H. — Das Karzinom des Menschen. Cohen, édit., Bonn, 1911.
- 425 RIBBERT, H. — Allgemeine pathologie und pathologische Anatomie. Leipzig, 1919, p. 671.
- 426 RICHON, L. — La maladie de Bowen des muqueuses et sa cancérisation. Thèse de médec. Paris, juillet 1924, Legrand, édit., 80 p., 7 fig. dans le texte.
- 427 RICHON, L. — La maladie de Bowen des muqueuses (trois premiers cas). *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, VI^e série, t. VI, 1925, n° 3, mars, p. 191 à 204.
- 428 RINALDI. — Un caso di morbo di Bowen. *Arch. ital. di chirurg.*, VIII, 1923, 75.
- 429 ROBINSON, A. R. — Paget's disease. *New-York dermatological society*, 22 sept. 1896.
- 430 ROBINSON. — Paget's disease. *The Journ. of cut. dis.*, 1897, XV, p. 30.

- 431 ROFFO, A. H. — Eritroplasia del glande. *Boletin del Instituto de Medicina Experimental para el estudio y tratamiento del cancer*, Buenos-Aires, 1926, t. III, p. 787 à 796, 3 fig. en couleurs, 3 microphotogr.
- 432 ROFFO, A. H. — Lesiones precancerosas y cancerosas definidas. *Boletin del Instituto de medicina experimental para el estudio y tratamiento del cancer*, Buenos-Aires, 1926, t. III, p. 11 à 31.
- 433 ROFFO, Angel. H. — La dermatosis precancerosa de Bowen. *Boletin del instituto de Medicina Experimental para el estudio y tratamiento del cancer*, Buenos-Aires, 1925, t. II, p. 249 à 270, 1 pl. en couleurs, 4 phot. et 12 microph.
- 434 ROLLESTON, H. D. et E. L. HUNT. — Two cases of dermatitis maligna in which carcinoma supervened. *Transactions of the pathological society of London*, 1897, t. XLVIII, p. 211 à 219.
- 435 ROSE. — Rumpfhautcarcinom, Iuaug. Dissert. Breslau, 1920.
- 436 ROSENBERG. — Zur Pagetschenkrankheiten. *Monatshefte für praktische Dermatologie*, 1909, Bd. 49, n° 6, p. 235.
- 437 ROSSI. — *Giornale d. Ass. Napol. di Medi.*, Naples, 1893-1894, p. 377 à 390.
- 438 ROUSSET, J. — La constitution anatomique du mamelon humain. Ses conséquences pathologiques. *Gynécologie et Obstétrique*, 1930, septembre, p. 205 à 228.
- 439 ROUSSET, J. — L'épithélioma dit pagétoïde. *La Science médicale pratique*, 1^{er} février 1931 (sous presse).
- Voir aussi, Favre et Massia, Nicolas et Massia, Massia, Massia et Gabrielle, Massia et Coste, Massia et Rochet.
- 439 bis RUBINSTEIN Myer et PITTSBURGH. — Maladie de Paget du mamelon chez l'homme. *Archives of Dermatology and Syphil.*, vol. XXII, 1930, n° 2, p. 281-300, 12 fig.
- 440 RUSCH. — Morbus Bowen. *Zentralb. für Haut. und Geschl.* 1927, XXI, p. 555.

S

- 441 SAATARD. — Precancerous dermatosis of Bowen. *Bristish journ. of dermatol. and syphil.*, 1923, XXXV, n° 11, p. 405.

- 442 SAMPSON, H. — Paget's disease of the nipple. *British journ. of Dermatol.*, 1917, XXIX, p. 134.
- 443 SATANI, Y. — A case of extra-mammary Paget's disease occurring in the axilla, associated with condylomata acuminata in the genitalia. *The British journal of Dermatology and Syphilis*, vol. XXXII, 1920, p. 117 à 125, 5 fig.
- 444 SATO. — Traitement roëntgien en dermatologie. Maladie de Paget. Livre jubilaire du Prof. Dohi, 1917, p. 780 (en japonais).
- 445 SAVATARD. — Paget's disease. *Manchester dermatological Society*, 3 juillet, in *The British Journ. of Dermat.*, 1914, XXVI, octobre, p. 403.
- 445 bis SAVATARD. — Le carcinome « sébacé ». *II^e Congrès de Dermatologie et de Vénérologie de langue française*, Strasbourg, 25-27 juillet 1923.
- 445 ter SAVATARD. — Precancerous dermatosis of Bowen. *The British journ. of Dermat.*, 1923, nov., p. 405.
- 446 SAVILL. — Multiple rodent ulcer. *Dermat. Soc. London*, février 1920, *The British journ. of Dermat.*, t. 32, 1920, p. 135.
- 447 SAVORY. — Eczema of nipple. *British medic. journ.*, 15 décembre 1877, p. 848.
- 448 SCHAMBACHER, A. — Anatomischer über « Paget's diseases of the nipple ». *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, Bd. LXXX, 1905, p. 332 à 352.
- 449 SCHMIDT, M. B. — Paget's Brustdrüsener Krankheit. *Münchener med. Wochenschr.*, 1912, XXII, p. 1250.
- 450 SCHOFMAKER, John, V. — Paget's disease. *Journal of cutaneous and genito urinary diseases*, n^o 5, mai 1895, p. 208.
- 450 bis SCHOFNSTEIN, A. — Morbus Bowen. *Zentralbl. f. Haut. und Geschlechtskr.*, XXXIV, n^{os} 9-10, 5 septembre 1930, p. 542.
- 451 SCHOLTZ. — Einer Paget disease. *Nordostentsche dermatologische Vereinigung*, sitzung am 19 oktober 1913 in Königsberg, i/ Pr.
- 452 SCHULTEN, M. W. A^f. — Über die Pagetsche Krankheit der Brustwarze mit Mitteilung eines typischen und sehr entwickelten Falles dieser Krankheit. *Nordisk mediciniskt Arkiv*, 1893, t. II, n^o 9.

- 453 SCHULTEN. — Über Paget's disease of the nipple. *Arch. f. Klini. Chir.*, 1894, 48, p. 917.
- 454 SCHULTZ. — Die Röntgentherapie der malignen Hauttumoren und der Grenzfälle. *Fortschritte a. d. Gebiete d. Röntgenstrahlen*, Bd. 19, 1912-1913, H. 4, p. 237 à 253.
- 455 SCHWARTZ and BUSMAN. — Paget's disease. *Arch. of dermatol. and syphilol.*, 1924, IX, n° 3, p. 394.
- 456 SCHWARTZ and BUSMAN. — Paget's disease of the nipple. *Arch. of dermatol. and syphilo.* 1924, X, n° 5, p. 647.
- 457 SCHWARTZ and BUSMAN. — Paget's disease. *Pittsburgh. dermat. Soc.*, 15 novembre 1923.
- 458 SCHWEINITZ, G. E. de. — A case of Paget's disease of the nipple and areola. *Medical News*, XLIV, 9 février 1884, p. 126 à 129.
- 459 SCOMAZZONI, Tullio. — Contributo alla conoscenza del morbo di Bowen del glande. *Giornale italiano di dermatologia e sifilologia*, vol. LXVIII, fasc. VI, déc. 1927, p. 1505, 9 fig.
- 460 SEDERHOLM. — Demonstration. *Monatsh. für prakt. Dermat.*, 1904, XXXIX, p. 273.
- 461 SEKIGUCHI, Sh. — Sur la maladie de Paget du mamelon. *Revue chirurgicale du Japon*, t. XVII, n° 5, p. 56 (en japonais).
- 462 SEKIGUCHI. — Historical notes on Paget's disease of the nipple and its Bibliography. *Mitteilungen aus dem pathologischen Institut der Kaiserlichen Universität zu Sendai*, 1921, Bd. I, H. II.
- 463 SEKIGUCHI. — *Revue de pathologie externe du Japon*, 1916, n° 17, p. 56 (en japonais).
- 464 SEKIGUCHI. — Studies on Paget's disease of the nipple and its extramammary occurrence. *Ann. of Surgery*, 1917, t. LXV, p. 175 à 198, 24 fig.
- 465 SEKIGUCHI. — Paget's disease of the nipple. *Mitteilungen aus dem pathologischen Institut der Kaiserlichen Universität zu Sendai*, 1921, Bd. 1, H. II.
- 466 SEKIGUCHI, Sh. — Un cas de maladie de Paget de la vulve. *Revue de dermatologie*, t. XII, n° 1, p. 90 (en japonais).
- 467 SEKIGUCHI, Sh. et TASHIRO, Osame. — Paget's disease of the nipple (Pagetsche Krankheit der Brüstwarze). *Mitteilungen aus dem path. Inst. d. Kais. Univ. Sendai, Japan*, 1921, Bd. 1, H. II, p. 385-392.

- 468 SEMON. — Case of superf. Epith. *Proced. of the Royal Society of Med sect. of Derm.*, 1919, p. 38.
- 469 SEQUEIRA. — Paget's disease of the penis. *Derm. Soc. of London*, 8 novembre 1905, *British journal of Dermatology*, octobre 1905, p. 454.
- 470 SEQUEIRA. — Mult. carc. of the skin : Precanc. Derm. of Bowen. *The British Journ. of Derm.*, 1921, p. 173.
- 471 SEQUEIRA. — Carcinoma cutis and pre-cancerous hyperkeratosis. *Proc. of the roy. soc. of med.*, vol. 14, n° 3, Section of Dermatol., 4-5-1921.
- 472 SEQUEIRA, J. H. and TURNBULL, H. — Multiple carcinoma of the skin « Precancerous dermatose of Bowen ». *British Journal of dermatol. a. syph.*, 1921, XXXIII, p. 173 et 211.
- 473 SHEILD, A. M. — A remarquable case of disease of the skin of the abdominal wall. *British journ. of dermatol.*, 9, 1897.
- 474 SHEILD, Marmaduke. — Paget's disease of the nipple. *Dermatological Society of London*, séance du 9 février 1898.
- 475 SHERWELL, S. — Paget's disease of the nipple. *Journal of cutaneous and venereal diseases*, t. I, 1882-83, mars 1883, p. 184.
- 476 SHERWELL, S. — Paget's disease, or malignant papillary dermatitis (Thin). *Congrès de l'Association dermatologique américaine*, 29 août 1883, et *Amer. Journ. Med. Sc.*, Phila., 1884, n. s., LXXXVII, p. 170-173.
- 477 SHERWELL, S. — Paget's disease. *The journ. of cutan. dis.*, 1909, XXVII, p. 37.
- 478 SHERMACKER. — *The Journ. of cutaneous and genito-urin. dis.*, 1895, p. 208.
- 479 SIMARD. — La maladie de Paget du mamelon : cancer épidermotrope. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. XIX, n° 1, janvier 1930, p. 50 à 81.
- 480 SIMPSON, F. L. — *The Quarterly Bulletin of Northwestern University Medical School (Chicago Medical College)*, juin 1909, vol. XI, n° 1, p. 60 à 69.
- 481 SMITH, H. — A case of so-called eczema of the nipple and areola; destruction of the areola; arrest of the developpement of cancer. *The Lancet*, 1882, t. I, p. 684.
- 482 SMITH, Trovers. — A case of Paget's disease. *British Dermat. Soc.*, 27 avril 1893.

- 482 bis SNAPPER, I. — Ueber den Unterschied zwischen Recklinghausenscher und Pagetscher Krankheit. *Medizin. Klinik.*, XXVI, n° 39, 26 sept. 1930, p. 1432.
- 483 SNOW, H. L. — Diagnosis of Paget's disease of the nipple. *British med. Journ.*, 1882, t. II, 16 décembre, p. 1206.
- 484 SPARACIO. — Contributo allo studio del carcinoma del Bowen. *Giorn. ital. di dermatol. e. sifilol.*, 1925, 66, fasc. 1, p. 137.
- 485 SPEESE, J. — Malignant degeneration of benign disease of the breast. *Ann. of Surgery*, 1910, LI, p. 212.
- 486 SPREMOLLA, Giuseppe. — Sul morbo di Paget (Contributo anatomo-clinico). *Giorn. ital. d. malatt. vener. e della pelle*, 1923, vol. 64, fasc. 4, p. 956-1004, 6 fig.
- 487 STACY. — Paget's disease of nipple duct cancer arteriovenous aneurysm. *Australasian medical Gazette*, Sydney, 20 décembre 1913.
- 488 STEILMANN, P. — Über beginnenden Pagetkrebs der Mamma. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1926, Bd 23, n° 6, p. 446-452.
- 489 STELWAGON. — Paget's disease. *Disease of the skin*, p. 904.
- 490 STELWAGON. — Precancerous dermatoses. *Diseases of the skin*, p. 906.
- 491 STOWERS. — *British Journ. of dermat.*, avril 1897, p. 168.
- 492 STOWERS. — Paget's disease. *Dermatological Society of Great Britain*, 23 octobre 1901, et *British Journ. of Dermat.*, décembre 1901, p. 470.
- 493 STOWERS. — An extensive malignant papillary dermatitis (Paget's disease). *Dermat. Soc. of London*, 13 mai 1903, *British Journal of Dermatology*, juin 1903, p. 213.
- 494 STOWERS. — Paget's disease of the nipple. *Dermatological Society of Great Britain*, *British Journal of Dermatology*, mars 1907, p. 88.
- 495 STRANDBERG, J. — Une femme âgée de 65 ans avec la maladie de Paget. *Acta dermato-venereologica*, 1925, vol. VI, f. 4, p. 551.
- 496 STRANDBERG. — Trois cas de maladie de Paget. *Acta dermato-venereologica*, 1928, vol. VIII, p. 221.
- 497 SUSMAN. — « Paget's disease » of the glans penis. *The British Journal of Surgery*, vol. XV, 1928, n° 60, avril, p. 635-640, 3 f.

- 498 SUSSMANN. — Paget's disease. *Wiener Dermat. Gesellschaft*,
märz 1923, *Zbl. f. Haut und Geschlechtskrh.*, 1924.
- 499 SUTTON. — Paget's diseases, Bowen's diseases. *Diseases of the
skin*, p. 596.
- 500 SUTTON. — *Archiv. of Dermatology*, 1921, p. 776.
- 501 SWENTSITSKI. — *Laitop. Russ. Chi.*, St-Petersbourg, 1897, p.
43-49.
- 502 SWOLFS. — Ce qu'on entend par maladie de Paget. *Presse Mé-
dicale belge*, LIV, 1902.
- 503 SZATHMARY. — Leukoplakienartige Bowenerkrankung der klei-
nen Schamlippe. *Dermatologia*, vol. II, fasc. 8, août 1928,
p. 263.
- 504 SZATHMARY. — Ueber die leucoplakierartige form der Bowen-
schen Krankheit. *Dermatologische Wochenschrift*, t. 88,
n° 4, 26 janvier 1929, p. 117.

T

- 505 TARNOWSKY. — Discussion de la communication de Pospelof.
IV^e Congrès des médecins Russes, Moscou, 15-22 janvier 1891,
in *Annales de Dermatologie et de Syphil.*, 1891, p. 411.
- 506 TASHIRO, B. — Ein Fall von Pagetscher Krankheit in der Ge-
gend der Kleinen Schamlippe und Kommissur. *Acta derma-
tologica* (Kyoto, Japonia), vol. 12, fasc. 1, July 1928, p. 90
à 95 (en japonais).
- 507 TASHIRO, B. — Sur la maladie de Bowen. *Revue de Dermatolo-
gie*, t. V, n° 1, p. 101 (en japonais).
- 508 TAYLOR, J. — A case of Paget's disease treated by X Rays. *The
British Med. Journal*, 1907, p. 643.
- 508 bis TAYLOR, S. — Paget's disease of the buttock, treated by
radium. *British Jour. of Dermat. a. Syphilis*, XLII, n° 10,
octobre 1930, p. 463.
- 509 TERLETZKIJ. — Epithelioma der linken Mamma. *Zbl. f. Haut.
und Geschlecht.*, 1927, XXII, p. 626.

- 510 TERRAGLI and CAMPANA. — The effects of röntgenrays on Paget's disease of the breast. *International Dermatological Congress* New-York, 9 au 14 sept. 1907, *The Journ. of cutan. diseases* 1908, XXVI, p. 123.
- 511 THIBIERGE, G. et HUFNAGEL. — Epithelioma en nappe de la région sacrée simulant la maladie de Paget. *Bull. de la Sté Franç. de Dermatol. et de syphil.* 1921, N° 7, p. 322.
- 512 THIN George. — Malignant papillary dermatitis of the nipple and the breast tumours with which it is found associated. *The British medical journal*, 14 mai 1881, p. 760 et 21 mai, p. 798.
- 513 THIN, George. — Malignant papillary dermatitis of the nipple, and the breast tumours with which it is found associated. *Clinic. soc. Trans.*, vol. XIV, 1881, p. 222.
- 514 THIN, George. — On the connection between disease of the nipple, and areola, and tumours of the breast. *Transac. of the pathol. society of London*, 15 mars 1881, p. 218.
- 515 THRONE. — Bowen's disease. *Long Island med. journ.*, 1926, XX, n° 5, p. 163.
- 516 TOMMASI. — A proposit di un casoo di morbo di Bowen Ref. *Zentralbl. für Haut. und Geschlech.*, 1926, XX, p. 889.
- 517 TOMMASOLI, P. — Contributo alla studio dell'epithelioma epidermico (epithelioma verrucoso abortivo, malattia di Paget della verga). *Giorn. ital. d. malatt. v. e della pelle*, 1893, et *Monatsh. für prakt. Dermat.*, 1894, XIX, p. 153.
- 518 TÖRÖK. — Die protozoenartigen Gebilde des carcinoms und der Pagetschen Krankheit. *Monatsh. für prakt. Dermatologie*, 1893, Bd XVI, n° 4, p. 209.
- 519 TOWLE. — Paget's disease of the nipple. *Boston dermatological society*, octobre 1905, *Journal of cutaneous Diseases*, janvier 1906, p. 27.
- 520 TOWLE. — Epithelioma of the back (Paget's disease). *American dermatological Association*, 26 mai 1911, *The journal of cutaneous diseases*, mai 1912, XXX, n° 5, p. 286.
- 521 TRIMBLE. — Paget's disease. *Archiv. of Dermat. and Syphilol.*, 1922, vol. 5, n° 6, p. 829-830.
- 522 TRIMBLE. — Paget's disease of the abdomen. *Arch. of Dermatol. and Syphilol.*, 1923, vol. 7, n° 5, p. 665-666.

- 523 TSCHLENOFF. — Über die Pagetsche Krankheit (Paget's disease of the nipple). *Dermat. Zschr.*, février 1905, p. 237 à 291 et 293.
- 524 TSCHLENOW. — Maladie de Paget. *Société dermatologique de Moscou*, 7-20 mars 1903.

U - V

- 525 UNNA, P. G. — Pagets Karzinom der Brustwarze. *Histopathologie der Haut Krankheiten*, Berlin, 1897, p. 737.
- 526 UNNA, P. G. — Ueber Pseudoparasiten der Carcinome. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 3, 1905, p. 218 à 223, 3 pl. en couleurs.
- 526 bis UNNA jun. et DELBANCO. — Zwei typische Fälle von Bowenschen Erkrankung. *Dermatologische Zeitschrift*, t. LIII, 1928, n° 4, avril, p. 658, 6 photogravures dans le texte.
- 527 URBAN, FERENCZ und Pál BALOG. — Beiträge zur Histologie der Pagetschen Erkrankung. *Börgyogyaszati urol. és venerol. szemle*, Jg 1, 1923, n° 4-5, p. 83-85.
- 528 VERNEUIL. — Squïrre de la mamelle avec adénopathie axillaire consécutif à un eczéma chronique du maineon. Examen histologique de la tumeur. *Semaine Médicale*, 2° série, 3° année, n° 53, 27 décembre 1883, p. 369.
- 529 VIGNE, P. — L'épithélioma pagétoïde. *Marseille médical*, 65° année, 1928, n° 8, 15 mars, p. 374 à 380.
- 530 VIGNOLO-LUTATI. — Über einen seltenen Fall von Pagetscher Krankheit. *Monatshefte f. praktische Dermatologie*, 1906, t. XLII, p. 253.
- 531 VILANOVA, X. — Formas clinicas del cancer de la piel. *Congreso Internacional Monografico de Cancer de la Piel*, Barcelona, 28-29-30 de octubre 1929, Tip. Occitania, Mallorca 410, volumen primero, p. 85 à 103.
- 532 VOLTERRANI. — Contribution à l'étude de la maladie de Paget (Carcinome mammaire). *Gazetta degli Ospedali e delle Cliniche*, Milano, 18 oct. 1908, n° 125, p. 1321 à 1329, 4 pl.
- 532 bis VRIES, de. — *Nederlandsch tijdschr. van Geneesk.*, 1925.

W

- 533 WAINWRIGHT, Jonathan, M.— A contribution to the discussion of Paget's disease of the nipple and Gye's hypothesis. *Amer. Journ. of Surg.*, n° 3, sept. 1927, p. 218 à 222.
- 534 WALTHER, Ch. — Eczéma du mamelon avec large plaque de mammite spécifique simulant une maladie de Paget. *Bull. et Mémoires de la Soc. de Chirurgie de Paris*, t. XL, 1914, p. 783 à 785.
- 535 WATRIN. — Maladie cutanée de Paget du sein. *Bull. de la Soc. franç. de Dermatol. et de Syph.*, 1928, R. N. p. 10 et 11, p. 64 et 65 de la pagination commune.
- 536 WEBB, T. L. — Carcinoma of the breast flowing a tumour of the nipple. *Birmingham Med. Rev.*, XLIII, 1897, p. 231.
- 537 WEBER, Parkes. — Paget's disease (?) of the scrotum. *Dermat. Soc. of London*, 11 mars 1903, *British Journal of Dermat.*, avril 1903, p. 138.
- 538 WEGELIN, C. — Uber bläschenförmiges Odem der epidermis bei carcinom der Mamma. *Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte*, 1917, n° 39.
- 539 WERTHER. — Paget's disease am Knie. *Zentralbl. für Haut. und Geschlechtskr.*, XXXII, n° 11-12, 20 février 1930, p. 679.
- 540 WERTHER. — Paget's disease mit atypischer lokalisation am knie. *Zentralbl. f. Haut und Geschlechtskr.*, XXXIV, n° 3-4, 20 juillet 1930, p. 137.
- 541 WICKHAM, L. — Anatomie pathologique et nature de la maladie de Paget du mamelon. *Archives de médecine expérimentale*, 1^{re} série, t. II, 1890, p. 46.
- 542 WICKHAM, L. — Contribution à l'étude des psorospermoses cutanées. Maladie de la peau dite maladie de Paget. Thèse de méd., Paris, 1889-1890, n° 217, in-4°, 194 p., 4 pl.
- 543 WICKHAM, L. — Maladie du mamelon dite de Paget (Paget's disease of the nipple). *Annales de Dermatologie et de Syphiliographie*, 3^e série, t. I, 1890, p. 45 et 138.
- 544 WIGGIN, F. H. et FORDYCE, J. A. — Report of a case of Malignant papillary dermatitis with especial reference to its pathology.

- New-York medical journal*, october 2, 1897, p. 445 à 448, 6 fig., 1 pl. en couleurs.
- 545 WINFIELD, J. — Ein Fall von Pagetscher Krankheit an den lippen. *Brooklyn. med. soc.* 1896, Ref. *Monatsch. f. prakt. Dermatol.* 1896, XXII, p. 314.
- 546 WINIWARTER, Hans von. — Über Pagetsche Krankheit. *Archiv für Dermat. und Syphilis*, mai 1907, Bd. 85, p. 239 à 262, 7 fig. en 1 planche.
- 547 WISE. — Paget's disease of the nipple. *Archiv. of Dermat. and Syphilol.*, 1921, vol. 38, N F, 3.
- 548 WISE. — Multiple superficial benign epithelioma of the skin (Its differentiation from kindred and similar eruptions). *Archiv. of Dermato. and Syphilol.*, 1929, vol. 19, n °1, 1.
- 549 WILLIAMS. — Paget's disease of the nipple. *Archiv. of dermat and Syphilol.*, 1921, vol. 38, 463.
- 550 WYETH, George, A. — Surgical endothermy in malignancy and precancerous condition. *New-York med. journ.*, vol. 114, 1921, n° 12, p. 379.

Y

- 551 YAMAMOTO, J. — Sur la maladie de Bowen. *Revue de Dermatologie*, 1925, t. V, fasc. 1, p. 101 (en japonais).
- 552 YAMAMOTO, J. — Über zwei fälle von Bowenscher Krankheit. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1925, Band 148, Heft 2, p. 441.
- 553 YANAGUIWARA. — Sur la maladie de Paget. *Revue de Dermatologie et d'Urologie*, 1919, t. 19, n° 3, février, p. 1 (en japon.).
- 554 YOSHIDA. — Maladie de Paget extra-mammaire (3 cas). *Revue de Dermatologie*, t. 8, n° 2, p. 212 (en japonais).
- 555 YOSHIDA. — Sur la maladie de Paget. *Revue de Dermatologie*, t. 6, n° 5, p. 631 (en japonais).
- 556 YOSHIDA. — Sur la maladie de Paget du gland. *Revue de Dermatologie*, 1926, t. 7, n° 6, p. 793 (en japonais).
- 557 YOSHIDA, S. — Maladie de Paget. *Dermatologie illustrée*, t. II, p. 1 (en japonais).

- 558 YOSHIDA, S. — Paget's disease (Extra-mammary [Penis] Paget's disease). *Acta dermatologica*, janv. 1929, vol. 13, fasc. 6, p. 679 à 703 (en japonais).
- 559 YOSHIDA, S. — Zur Bowenschen Dermatose. *Acta dermatologica*, jul. 1929, vol. 14, fasc. 1, p. 95 à 107 (en japonais).
- 560 YOSHIDA, S. und FUNABASHI, T. — Ein Fall von Carcinoma penis, entstanden 4 Jahre nach Resektion wegen Pagetscher Krankheit. *Acta dermatologica*, janv. 1930, vol. 15, fasc. 1, p. 68 à 77 (en japonais).
- 560 bis YOSHIDA et IGA. — Deux cas d'épithéliomes pagétoïdes. *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie de Tokio*, séance du 26 septembre 1930.

Z

- 561 ZIELER, Karl. — Über die unter dem Namen « Paget's disease of the nipple » bekannte Hautkrankheit und ihre Beziehungen zum carcinom. *Virchow's Arch. f. path. An. und Phys.*, 1904, Bd. 177, H. 2, p. 293.
- 562 ZIELER, K. — Über intraepidermoidale Krebsausbreitung und die unter dem Namen « Paget's disease » bekannte Erkrankung der Haut. *Verhandl. der Deutsch. pathol. Gesellsch.*, 1914, p. 335.
- 563 ZIELER. — Lehrb. d. Haut und Geschlechtskrankh., 1924.
- 564 ZOON, J. J. — Contribution à l'étude de la maladie de Bowen. *Acta dermato-venereologica*, 1930, april, vol. XI, fasc. 2, p. 120 à 127.

(Index bibliographique de 604 références arrêté au 31 décembre 1930).

TABLE DES MATIÈRES

<i>Préface</i>	1
<i>Introduction</i>	5

PREMIÈRE PARTIE

LA DYSKÉRATOSE ET LES MALADIES DYSKÉRATOSIQUES

CHAPITRE PREMIER. — <i>La dyskératose</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Les affections dyskératosiques</i>	19
CHAPITRE III. — <i>Le cancer des dyskératoses</i>	25

DEUXIÈME PARTIE

LA MALADIE DE PAGET

CHAPITRE PREMIER. — <i>Historique</i>	43
CHAPITRE II. — <i>Anatomie pathologique</i>	59
I. Description topographique des lésions	62
A. Lésions épidermiques	62
B. Lésions dermiques	65
C. Cancer sous-jacent	66

CHAPITRE VI. — <i>Recherches personnelles et examen critique des théories pathogéniques</i>	243
Constitution anatomique du mamelon	246
Examen critique des théories pathologiques	270
1) La lésion cutanée et le cancer n'ont pas de rapport	272
2) Théorie de l'affection précancéreuse	273
3) Théorie du cancer épidermotrope	277
4) Théorie de la cancérisation cellulaire	289
5) Théorie de l'affection cancéreuse d'emblée	291

TROISIÈME PARTIE

LA MALADIE DE BOWEN

CHAPITRE PREMIER. — <i>Historique</i>	299
CHAPITRE II. — <i>Etude clinique de la maladie de Bowen de la peau</i>	305
Forme papulo-squameuse	308
Forme papulo-croûteuse	316
Forme atrophique	327
Forme macérée ou forme des plis	335
Evolution et pronostic	342
Diagnostic	355
CHAPITRE III. — <i>Etude clinique de la maladie de Bowen des muqueuses</i>	357
CHAPITRE IV. — <i>Anatomie pathologique</i>	389
Lésions épidermiques	390
Lésions dermiques	394
Formes anatomiques	396
Cancer de la maladie de Bowen	409

CHAPITRE V. — <i>Pathogénie</i>	411
Théorie de l'affection précancéreuse	413
Théorie de l'affection cancéreuse d'emblée	416
Examen critique des théories pathogéniques	420

QUATRIÈME PARTIE

L'ÉPITHÉLIOMA PAGÉTOIDE

CHAPITRE I. — <i>Historique</i>	441
CHAPITRE II. — <i>Etude clinique</i>	447
Diagnostic	480
Evolution et Pronostic	482
CHAPITRE III. — <i>Anatomie pathologique</i>	485
Forme baso-cellulaire	488
Formes métatypiques mixtes et spino-cellulaires	495
CHAPITRE IV. — <i>Classification. Thérapeutique</i>	507

CINQUIÈME PARTIE

DIAGNOSTIC ET THÉRAPEUTIQUE DES DYSKÉRATINISATIONS ÉPITHÉLIOMATEUSES

CHAPITRE PREMIER. — <i>Le groupe des dyskératinisations épithéliomateuses. Diagnostic clinique et histolo- gique</i>	517
Diagnostic clinique	523
Diagnostic histologique	528

CHAPITRE II. — <i>Thérapeutique</i>	533
Traitement de la maladie de Paget du mamelon	534
Traitement des dyskératinisations épithéliomateuses extramamelonnaires	544
CONCLUSIONS	547
BIBLIOGRAPHIE	549

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

===== G. PATISSIER =====

===== TRÉVOUX (AIN) =====

